

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

PERSPECTIVE ÉCOLOGIQUE DU TRAITEMENT DE LA MALADIE
D'ALZHEIMER AVEC LE DONÉPÉZIL: UNE ÉTUDE CENTRÉE SUR LE
PATIENT

ESSAI

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

MARK CHÉBLI

DÉCEMBRE 2014

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cet essai doctoral se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Dr. Marc-André Bédard pour m'avoir soutenu et supporté tout au long de mon cheminement au doctorat. C'est avec son aide et son expertise que j'ai pu foncer de l'avant pour davantage grandir en tant que personne, puis m'épanouir en tant que professionnel. Les membres du jury de ma soutenance, soit Dr. Jean-François Gagnon ainsi que Dr. Gilles Dupuis ont également su, de par leurs commentaires, contribuer à ce travail en aidant à mettre de l'avant certaines dernières questions puis précisions à adresser.

Je tiens également à remercier du fond de mon coeur ma famille, mes amis et la femme qui tient mon coeur. Leurs encouragements, leur support moral et physique de même que leur désir de me voir réussir ont représenté pour moi des ressources précieuses et indispensables au succès personnel et professionnel qui me sont à portée de main. L'aide que m'a également fournie Nicolas Mouracadé m'a été indispensable, même s'il l'a considérée négligeable.

La contribution de Pfizer Canada Inc mérite également d'être soulignée, pour m'avoir accordé un accès privilégié aux données présentées dans cet essai doctoral.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	iv
LISTE DES TABLEAUX.....	v
LISTE DES ANNEXES.....	vi
RÉSUMÉ	vii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I	
RECENSION DES ÉCRITS	5
1.1 La Maladie d'Alzheimer	6
1.1.1 La progression de la Maladie d'Alzheimer.....	7
1.1.2 La biochimie de la Maladie d'Alzheimer	11
1.1.3 Les traitements pharmacologiques de la Maladie d'Alzheimer.....	15
1.1.4 L'impact de la Maladie d'Alzheimer dans la société	19
1.2 La qualité de vie.....	21
1.2.1 Les outils de mesure de la qualité de vie.....	22
1.2.2 Les limites des outils de qualité de vie dans la MA	25
1.2.3 L'évaluation de la qualité de vie dans la Maladie d'Alzheimer	27
1.3 Problématique et objectifs	29
CHAPITRE II	
ARTICLE.....	32
CHAPITRE III	
DISCUSSION GÉNÉRALE	65
3.1 Évaluation écologique d'un traitement au donépézil dans la MA	66
3.2 Les limites de l'étude	71
CONCLUSION	74
RÉFÉRENCES.....	105

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. Percentage of subjects presenting cognitive, functional and behavioral deficits at baseline on TOPS checklist63

FIGURE 2. Percentage of subjects whose cognitive, functional or behavioral symptoms have improved or stabilized at week 12 on TOPS checklist64

LISTE DES TABLEAUX

TABLE 1. The TOPS symptoms checklist	59
TABLE 2. Sample disposition	60
TABLE 3. Sociodemographic data at baseline	60
TABLE 4. Associated conditions at baseline.....	61
TABLE 5. Summary of results on MMSE, QoL-AD and EQ-5D following 12 weeks of treatment	62
TABLE 6. Most common treatment-related adverse events by system class	62
TABLE 7. Summary of results on EQ-5D subdomains following 12 weeks of treatment, using McNemar's test for paired proportions.....	63

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE A. Formulaire de consentement	76
ANNEXE B. Formulaire des critères d'inclusion	84
ANNEXE C. Formulaire des données démographiques	85
ANNEXE D. Formulaire des maladies comorbides	86
ANNEXE E. Formulaire des médicaments concomitants	87
ANNEXE F. Mini-mental state examination	88
ANNEXE G. Échelle symptomatique TOPS	91
ANNEXE H. Questionnaire QOL-AD	92
ANNEXE I. Questionnaire EQ-5D	96
ANNEXE J. Formulaire sur les effets secondaires	98
ANNEXE K. Informations sur la rédaction et l'indépendance par rapport à Pfizer .	103

RÉSUMÉ

Problématique: L'efficacité des inhibiteurs d'acétylcholinestérase (ChEI) pour traiter la Maladie d'Alzheimer (MA) a été démontrée dans nombre d'études, par l'utilisation d'échelles standardisées de cognition, de comportement et de fonctionnement quotidien. Cependant, la signification clinique de cette notion d'efficacité est souvent remise en question parce que 1) les effets thérapeutiques observés demeurent minimes lorsque mesurés par de telles échelles, et 2) les caractéristiques propres aux patients et aux outils de mesure choisis ne sont pas toujours représentatives de celles retrouvées dans la réalité clinique. Plus encore, l'appréciation des patients vis-à-vis leur propre bien-être et face à l'efficacité du traitement n'a pas encore fait l'objet d'études systématiques. Enfin, bien que la majorité des études portant sur l'efficacité des ChEI ait été réalisée chez des patient avec MA bien sélectionnés, l'administration de ces substances en pratique clinique est plutôt faite chez des sujets polymédicamentés et présentant de multiples comorbidités. **Objectifs :** Cette étude observationnelle et multicentrique vise donc à décrire les différents profils cliniques retrouvés auprès d'une population clinique canadienne atteinte de la MA, ainsi qu'à évaluer, à partir de la perspective des patients et des aidants naturels, les changements subjectifs de leur symptomatologie et de leur qualité de vie suite à 12 semaines de traitement avec un ChEI, le donépézil. **Méthode:** L'échantillon étudié comprend 370 patients atteints de la MA, de sévérité légère à modérée, avec ou sans autre forme de démence ou de comorbidité et prenant ou non d'autres médicaments concomitants. Les fonctions cognitives générales, de même que la qualité de vie et les symptômes comportementaux ont tous été évalués à partir d'échelles développées pour le clinicien, l'aidant naturel et le patient lui-même. **Résultats:** Après 12 semaines de traitement, une amélioration minime, mais statistiquement significative a été observée sur l'échelle cognitive MMSE chez l'ensemble des patients avec MA ou démence mixte. La même observation, bien que plus substantielle encore, a été faite sur les mesures écologiques du TOPS et de qualité de vie QoL-AD sur les plans clinique et statistique. Les résultats à l'échelle générique du EQ-5D étaient améliorés seulement chez les patients présentant une MA isolée, mais pas chez ceux avec démence mixte. Une relation significative a été observée entre les résultats du QoL-AD et le nombre de comorbidités avant l'initiation du traitement. Au terme des 12 semaines de traitement, un lien entre l'amélioration de la qualité de vie et le fonctionnement cognitif fut également objectivé. **Conclusion:** Comparativement aux autres essais cliniques impliquant les ChEIs, l'approche écologique préconisée dans cette étude a permis d'observer des changements positifs et substantiels survenus au cours d'un

traitement de 12 semaines au donépézil, tant du point de vue des médecins que de celui des patients ou des aidants naturels.

Mots clés: Maladie d'Alzheimer, donépézil, neuropsychologie, démence mixte, qualité de vie, fonctionnement cognitif.

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est une des conditions médicales les plus inquiétantes qui puisse toucher la population canadienne. Elle est en effet la plus importante des démences recensées en sol canadien et représente à elle seule environ 64% des cas dépistés, par rapport à 20% de cas de démence vasculaire (Black et al., 2010). Selon les statistiques de la Société Alzheimer du Canada (2011), une personne sur treize âgée de plus de 65 ans serait atteinte de la MA, ce qui représente aujourd'hui environ 500 000 citoyens canadiens ou près de 1.3% de la population totale du Canada. Le Québec serait d'ailleurs en tête de file avec 105 000 cas de MA dans la province (Statistiques Canada, 2010). Par ailleurs, la présence importante de 'baby-boomers' à travers le pays fait du Canada un peuple vieillissant et les scénarios les plus pessimistes sont à l'effet que la MA pourrait doubler d'ici 20 ans, pour atteindre plus d'un million d'habitants (Black et al., 2010; Société Alzheimer du Canada, 2011). Les taux longitudinaux indiquent que cette maladie dégénérative, pour laquelle nous n'avons encore aucun traitement curatif, ne fera que prendre de l'ampleur tant et aussi longtemps qu'elle demeurera mal comprise par les experts du milieu (Rogawski & Wenk, 2003).

En ce moment, divers traitements symptomatiques sont offerts tels le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, tous des agents appartenant à la classe des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (ChEI). Toutefois, ces molécules donnent l'impression d'une efficacité mitigée, puis perdent généralement de leur efficacité après une année d'utilisation ou moins (Kaduszkiewicz, Zimmermann, Beck-Bornholdt, & Van den Bussche, 2005). Nous savons cependant qu'une stabilisation ou une amélioration du fonctionnement et des symptômes peut être observée pendant la durée du traitement

(Doody, Geldmacher, Gordon, Perdomo, & Pratt, 2001; Rogers & Friedhoff, 1996; Rosenblatt, Gao, Mackell, & Richardson, 2010).

Outre les améliorations subtiles liées aux traitements symptomatiques de la MA, il semble aussi découler un effet bénéfique plus substantiel souvent rapporté par les patients ou les aidants naturels, lesquelles améliorations restent difficilement décelables à partir des instruments standardisés utilisés dans la plupart des essais cliniques (Boada-Rovira et al., 2004). Ainsi, des efforts ont été déployés pour développer d'autres instruments capables de prendre en considération les aspects fonctionnels et quotidiens pouvant être améliorés par ces traitements pharmacologiques (Logsdon, Gibbons, McCurry, & Terri, 1999; Merchant & Hope, 2004; Rockwood, 2010).

La question des symptômes améliorés par les traitements, mais mal décelés à partir de mesures standardisées, n'est pas unique à la MA. Ceci est bien illustré par Kosinski, Kujawski, et al. (2002), lorsqu'ils mentionnent que la perception de douleur, de mobilité et de soins personnels chez un patient atteint de rhumatismes et d'arthrite ne reflète que peu les conclusions capables d'être tirées des mesures médicales d'enflure, du taux de sédimentation des érythrocytes et de l'hémoglobine. Ainsi, pouvoir établir que le traitement est efficace parce que l'enflure diminue représente l'objectif médical recherché, alors que le sentiment de bien-être du patient est écarté de l'équation. Pourtant, un traitement qui permettrait au patient de tolérer la douleur et de mieux fonctionner dans son quotidien, en dépit ou non de l'enflure, pourrait aussi être jugé pertinent et efficace si l'on jumèle la subjectivité du patient à l'objectivité scientifique. Or cette approche, qui reflète en quelque sorte le concept de qualité de vie, a été traditionnellement ignorée de la pratique scientifique courante alors qu'elle permettrait d'enrichir la notion d'efficacité du traitement en conférant aux mesures physiologiques, biochimiques, cognitives ou autre, une dimension plus écologique et pratique, en lien avec la réalité du patient et de sa condition (Naglie et al., 2011;

Rockwood, Black, Bedard, Tran, & Lussier, 2007). Justement, les conséquences de la MA à l'intérieur d'une population ne se limitent pas à la symptomatologie clinique; elles incluent aussi certaines autres considérations fonctionnelles, économiques et socio-culturelles directes comme indirectes qui amplifient les difficultés vécues par les patients et leur entourage (Riepe et al., 2009, Wimo et al., 2009; Wimo et al., 2014). En adoptant les concepts d'écologie et de qualité de vie, on cherche donc à mettre l'emphase sur le bien-être du patient comme cible primaire de l'intervention thérapeutique, plutôt que sur la maladie elle-même.

Les questions de validité écologique des études menées sur le traitement de la MA dépassent la question des échelles utilisées pour mesurer les symptômes. En effet, bon nombre d'études démontrant l'efficacité d'un traitement aux IChEs sur la symptomatologie de la MA ne sont pas représentatives de la population traitée en pratique clinique courante, en raison des critères sévères d'exclusion qui rendent difficile la généralisation des résultats (Relkin, Reichman, Orazem, & McRae, 2003). Justement, Gill, Bronskill, et al. (2004) ont comparé les caractéristiques cliniques et socio-démographiques d'une cohorte naturelle de 6424 patients canadiens traités au donépézil, avec les critères d'inclusion et d'exclusion d'études récentes impliquant le donépézil. Ces auteurs ont rapporté qu'entre 51% à 78% des patients présentement traités sur le marché canadien n'auraient pas été éligibles à participer aux études cliniques sur le médicament. Ceci amène les auteurs à se questionner sur la pertinence des conclusions de telles études, qui se prêtent difficilement à la réalité de la pratique clinique quotidienne, dans laquelle les patients atteints d'une MA présentent presque toujours une comorbidité significative. Une approche plus écologique, préconisant à la fois l'efficacité médicale, la qualité de vie des patients et de leur entourage, de même que la représentativité de la population, soit l'inclusion de patients souffrant de maladies ou d'affectations concomitantes, devrait donc être mise sur pied si l'on désire rendre compte de l'efficacité de médicaments anti-déméntiels comme le donépézil en pratique clinique de tous les jours (Doody et al., 2012; Hartz, Getsios,

Tao, Blume, & Maclaine, 2012). Ce genre d'étude a été réalisé dans certaines parties du monde tel que l'Europe, les États-Unis et l'Asie Centrale, mais jamais au Canada, avec ses caractéristiques propres de pratique clinique et les particularités du mode de vie de sa population.

La présente recherche constitue ainsi une étude exploratoire basée sur les prémisses mises de l'avant plus haut. La cueillette des données a déjà été complétée en 2007, au cours d'une étude observationnelle menée au Canada par la compagnie Pfizer Canada Inc. L'objet de l'étude présente porte donc sur les appréciations subjectives de l'efficacité du traitement, du point de vue des patients, des aides soignants et des médecins, suite à un traitement de 12 semaines au donépézil. Menée auprès de sujets typiquement retrouvés en milieu clinique et atteints de la MA avec ou sans autre affection, l'étude permet aussi de mieux caractériser la population canadienne traitée par ces substances, et mieux comprendre les relations entre les mesures standardisées utilisées présentement en pratique clinique vis-à-vis l'appréciation subjective des principaux intéressés.

CHAPITRE I

RECENSION DES ÉCRITS

1.1 La Maladie d'Alzheimer

Malgré l'avancement des sciences médicales et de notre compréhension clinique de la maladie d'Alzheimer (MA), la seule certitude diagnostique de la MA repose sur l'analyse post-mortem des tissus cérébraux de victimes décédées. Jusqu'à présent, certaines techniques à partir de biomarqueurs, comme le dosage du liquide céphalo-rachidien ou du plasma sanguin, l'imagerie par TEP à l'aide du Pittsburgh Compound B, l'analyse génétique de l'apolipoprotéine E4 ainsi que l'emploi d'autres antigènes permettent de détecter l'arrivée précoce d'une MA 'probable' avec une spécificité et une sélectivité au-delà des 80% (Morris et al., 2014); mais il faut surtout comprendre que de telles techniques sont surtout employées en recherche, alors qu'elles ne se prêtent pas aussi facilement à la pratique clinique courante (Blennow et al., 2010 ; Rinne et al., 2011). Pour l'instant, c'est plutôt par élimination systématique de toute autre condition possible que le médecin peut conférer au patient le diagnostic 'possible' de la MA (McKhann et al., 1984, McKhan et al., 2011).

Tel que défini par les critères du NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984; McKhan et al., 2011) et de surcroît par ceux du DSM-5, la démence de type MA, aussi appelée Trouble neurocognitif léger ou majeur dû à la maladie d'Alzheimer, est caractérisée par l'apparition progressive de déficits cognitifs sur une période de mois ou d'années, dont un déclin évident des capacités mnésiques et d'apprentissage, ainsi qu'une ou plusieurs autres perturbations cognitives possibles dans le cas d'un trouble neurocognitif majeur. Les déficits objectivés ne doivent pas être dus à d'autres affections du système nerveux central (tumeur, Parkinson, Huntington, accident vasculaire cérébral, etc.), à des affections générales pouvant entraîner une démence (carence de vitamines, VIH, etc.), ni à des affections induites par des substances. Sur le plan clinique, ces déficits doivent contribuer à une modification significative du comportement social ou professionnel, en déclin progressif par rapport au niveau de

fonctionnement antérieur. (A.P.A., 2013). On confère au diagnostic le terme de MA probable si tous les critères sont atteints, alors qu'une MA possible est considérée lors d'une évolution atypique de la maladie ou en présence d'une atteinte cérébrovasculaire concomitante. Des évidences pathophysiologiques de la MA peuvent aussi être conférés au diagnostic si des biomarqueurs permettent les cerner.

Malgré l'utilisation courante de ces critères, on estime qu'environ 10% à 20% des patients détenant un diagnostic de MA ont été mal diagnostiqués (Société d'Alzheimer du Canada, 2009). Le processus menant au diagnostic se doit donc d'être rigoureux, et devrait inclure une revue du dossier médical du patient, un examen physique et des tests en laboratoires capables d'éliminer toute autre cause d'étiologie médicale, un examen de l'état mental et cognitif du patient qui permettra d'écarter les autres étiologies, pour ne retenir que la probabilité de la MA.

1.1.1 La progression de la Maladie d'Alzheimer

Des doutes majeurs persistent dans la pratique clinique courante, sur la différence entre le déclin cognitif lié au vieillissement normal et celui lié à la démence. On rapporte qu'une évaluation neuropsychologique détaillée peut déceler des problèmes cognitifs mineurs se différenciant du vieillissement normal jusqu'à 5 ans avant l'apparition des critères diagnostiques de la MA, mais que ces prédictions ne sont correctes qu'entre 1 et 24% du temps (Arnaiz & Almkvist, 2003).

Dans une étude longitudinale de 13 ans effectuée par Linn et al. (1995), des régressions logistiques ont montré que le meilleur prédicteur de la MA pendant l'étape pré-démentielle était la mémoire verbale. Depuis, Elias et al. (2000) ainsi qu'Arnaiz et Almkvist (2003) ont mis le doigt sur trois déficits récurrents: selon toute

vraisemblance, les personnes possédant des problèmes d'acquisition de nouvelles informations, de mémoire verbale et de mémoire épisodique sont les plus à risque de développer la MA. Ces auteurs nous rappellent cependant que la meilleure approche pour identifier les personnes les plus à risque serait de démontrer la présence de déficits mnésiques qui ne sont pas dus à d'autres affections psychoaffectives comme la dépression, ou cognitives comme des déficits d'attention ou du langage. Ils mentionnent aussi que des facteurs tels que la culture (langue maternelle, etc.), l'éducation et l'attention (stress, anxiété ou dépression) peuvent venir jouer sur les résultats d'une évaluation neuropsychologique. Leur interprétation doit donc être effectuée avec prudence, de manière à tenir compte de ces variables au moment de l'évaluation. En début d'évolution de la MA, les gens sont donc encore fonctionnels, à la maison comme au travail.

Il importe de souligner, avant toute chose, que la progression de la MA est un phénomène hétérogène qui se déclare différemment d'une personne à une autre. Dans la majorité des cas, lorsque la MA se trouve à un stade léger, un déficit de la mémoire et de l'apprentissage sont les signes cliniques les plus apparents sur une période de deux à quatre ans (Feldman & Gracon, 1996, Tschanz et al., 2011). Ces déficits peuvent conduire dès lors à un diagnostic 'possible' de la MA puisque certains critères propres à la maladie commencent à être observables (Forstl & Kurz, 1999). La mémoire épisodique des années précédentes et la mémoire implicite sont beaucoup moins affectées que ne le sont la mémoire déclarative et épisodique récente (Elias et al., 2000; Lyketsos et al., 2002). À ce stade léger d'évolution peuvent apparaître des problèmes de langage, de fonctions exécutives, de perception visuo-constructive et d'exécution de gestes comme l'apraxie. Mais ceux-ci ne sont pas toujours observables par le clinicien en évaluation, bien que le patient ou son entourage puissent s'en rendre compte dans le quotidien (Forstl & Kurz, 1999). Certains patients seraient moins affectés par des déficits mnésiques, mais davantage par des problèmes de langage comme un manque du mot, une diminution de la

fluidité verbale et de la richesse du vocabulaire à l'oral comme à l'écrit (Frank, 1994). D'autres vont plutôt présenter des problèmes d'orientation spatiale et temporelle (Haupt, Pollmann, & Kurz, 1991; Tschanz et al., 2011). Jumelée aux autres déficits cognitifs présents, cette désorientation pourrait affecter les activités de la vie quotidienne, comme par exemple la conduite automobile ou la performance au travail (Devanand et al., 1997; Trobe, Waller, Cook-Flannagan, Teshima, & Bieliaskas, 1996). Finalement, des perturbations non-cognitives peuvent apparaître à ce stade léger d'évolution de la MA. En effet, Burns, Jacoby et Levy (1990) notent que des symptômes dépressifs et des altérations comportementales ou émotionnelles comme des sauts d'humeur, l'apathie ou le retrait social ne sont pas rares auprès de ces personnes, qui réalisent alors que leur niveau de fonctionnement n'est plus aussi efficace qu'il ne l'était auparavant. Généralement, ces patients en stade léger retiennent malgré tout leur indépendance et leur autonomie fonctionnelle, mais l'utilisation d'outils organisationnels (agendas, aide-mémoires, etc.) devient recommandée, voire nécessaire dans certains cas (Forstl & Kurz, 1999; Lyketsos et al., 2011).

Lorsque la MA arrive à un stade d'évolution modéré, la détérioration des fonctions cognitives sur une période de deux à quatre ans vient nettement perturber les activités de la vie quotidienne (Feldman & Gracon, 1996; Lyketsos et al., 2002). Le raisonnement, la planification et l'organisation en souffrent et se répercutent sur les tâches journalières (Becker, Huff, Nebes, Holland, & Boller, 1988; Lyketsos et al., 2011). On peut même assister à une détérioration de la planification et de la coordination des séquences motrices complexes, à un point tel que cuisiner, s'habiller et utiliser des appareils domestiques s'avèrent trop difficile pour le patient (Galasko, Schmitt, Thomas, Jun, & Bennett, 2005); la supervision devient donc nécessaire. L'apprentissage devient aussi inefficace et la mémoire épisodique s'érode progressivement (Sartori, Snitz, Sorcinelli, & Daum, 2004; Tschanz et al., 2011). Souvenirs et acquisitions les plus récentes disparaissent d'abord, suivis des souvenirs

lointains. L'agnosie visuelle puis la prosopagnosie peuvent s'installer et se reflètent par l'incapacité des patients à reconnaître des objets ou des visages auparavant familiers (Forstl & Kurz, 1999). De plus, les difficultés de langage s'accroissent et les paraphrasies, les circonlocutions ou le manque du mot se manifestent régulièrement. Les difficultés de lecture et de compréhension de texte s'exacerbent au stade modéré d'évolution. L'écriture finit par être affectée avec l'apparition d'une calligraphie difficile et une dysorthographe (Frank, 1994). Les manifestations non-cognitives de la MA deviennent davantage observables à ce stade d'évolution, et des altérations comportementales apparaissent. L'agitation, l'agression verbale et physique, l'irritabilité, la dépression, la désorientation, l'errance et la labilité émotionnelle sont parmi les manifestations comportementales les mieux documentées (Elias et al., 2000; Linn et al., 1995; Lyketsos et al., 2011). Le jugement et l'insight sont aussi touchés et les patients ne sont plus en mesure de gérer leurs finances et leurs avoirs. Ceci se complique une fois que l'anosognosie de la MA est installée. On observe alors une résistance de la part du patient qui ne désire pas renoncer à son autonomie, se croyant encore capable d'effectuer ses activités de la vie quotidienne (Galasko et al., 2005; Gold, Reis, Markiewicz, & Andres, 1995). Ces facteurs comportementaux, en plus de la perte d'autonomie fonctionnelle du patient, contribuent donc au stress et aux conduites d'opposition auxquels doivent faire face les membres de la famille et les aidants lorsqu'ils prennent en charge le patient en question (Vogel, Mortensen, Hasselbalch, Andersen, & Waldemar, 2006).

Le dernier stade de la MA, le stade sévère, s'étale sur une période de deux à quatre ans et est caractérisé par des déficits cognitifs prononcés dans tous les domaines, qu'il s'agisse de la mémoire, de l'attention, du langage, de la motricité ou des fonctions exécutives. Les souvenirs les plus lointains sont affectés, les plus récents ayant déjà été touchés. L'aphasie, l'apraxie et l'agnosie sont présentes dans presque tous les cas (Forstl & Kurz, 1999). Le langage se traduit par plusieurs hésitations ou difficultés de prononciation et est réduit à quelques mots ou phrases simples. Le répertoire

comportemental du patient s'accroît et inclut l'agression (souvent induit par la difficulté de communication et d'interprétation), l'apathie extrême, la fatigue, l'errance et le dérèglement des cycles circadiens (Galasko et al., 2005; Tschanz et al., 2011). Par contre, les signes émotionnels sont cependant maintenus et demeurent une forme de communication importante entre les aidants et les patients (Frank, 1994). Outre cette importante dégénérescence cognitive, l'autonomie fonctionnelle est aussi perdue et les patients doivent alors être pris en charge à tous instants. Parce que la maladie affecte l'ensemble du cerveau, incluant les structures impliquées dans les fonctions motrices et autonomiques, les patients qui ont atteints ce stade sévère d'évolution ont besoin d'aide pour se nourrir, pour se vêtir ou pour leurs soins corporels les plus élémentaires (Souren, Franssen, & Reisberg, 1995). En raison de la dégénérescence neuronale avancée liée à ce stade d'évolution, la déglutition se fait mal et les bronches se trouvent ainsi affectées par diverses intrusions alimentaires qui entraînent des infections pulmonaires à répétition. Ainsi, la pneumonie se trouve souvent mise en cause lors du décès du patient, lequel survient environ huit à douze ans après le diagnostic de la MA (Gambassi et al., 1999; Wada et al., 2001).

1.1.2 La biochimie de la Maladie d'Alzheimer

Au cours de nombreuses recherches menées entre 1970 et 1980, la communauté scientifique a pu noter, lors d'études post-mortem chez les victimes de la MA, un déficit important de la choline acétyltransférase, qui est l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine (Bowen, Smith, White, & Davison, 1976; Davies & Maloney, 1976). À cette même époque, une analyse des tissus cérébraux de victimes décédées avait montré qu'une sous-production de l'acétylcholine se manifestait chez toutes les victimes de la maladie (Perry, Gibson, Blessed, Perry, & Tomlinson, 1977). Des études subséquentes ont également révélées des atteintes sévères du noyau basal de

Meynert, riche en neurones cholinergiques (Rylett, Ball, & Colhuon, 1983; Whitehouse, Price, & Struble, 1982), lesquelles atteintes se sont avérées proportionnelles à la sévérité des symptômes chez ces patients (Sims et al., 1983; Wilcock, Esiri, Bowen, & Smith, 1982). Cette constatation retrouvée chez toutes les victimes de la MA, pouvait donc avoir un rôle important dans l'apparition des symptômes propres à la MA (Nilsson, Nordberg, Hardy, Wester, & Winblad, 1986; Francis et al., 1999). Toutefois, ce déficit cholinergique n'explique pas en soi la dégénérescence continue des tissus cérébraux pendant l'évolution de la maladie. Par ailleurs, il est maintenant bien connu que plusieurs autres systèmes neurochimiquement définis tel que le glutamate ou le GABA, sont également sévèrement touchés dans la MA (Davies, 1999). Il n'en demeure pas moins que ces travaux sur les systèmes cholinergiques sont aujourd'hui à la base des traitements par ChEIs dans la MA.

Pourtant, depuis qu'Alois Alzheimer a décrit la maladie qui porte aujourd'hui son nom, nous savons que le cerveau de ces patients se caractérise principalement par la présence de plaques séniles et d'enchevêtrements neurofibrillaires, deux stigmates dont on connaissait mal la nature jusqu'aux travaux de Glenner & Wong, 1984. Ceux-ci ont identifié la composition de ces molécules comme étant des brins d'amyloïde bêta ou A β , ce qui donna d'ailleurs naissance à l'hypothèse amyloïde de la MA. En poussant les analyses biochimiques, on identifia l'A β comme provenant d'une molécule appelée protéine précurseur de l'amyloïde (APP), concentrée dans les synapses des neurones. Cette protéine APP, encore méconnue aujourd'hui, serait impliquée dans la formation de synapses et dans la plasticité cérébrale, mais sa fonction principale n'aurait pas encore été proprement définie (Priller et al., 2006). On a éventuellement découvert qu'il existe trois classes d'enzymes ou protéases capables d'agir sur l'APP, soit les sécrétases α , β et γ . Chacune de ces sécrétases clive l'APP en de plus petites chaînes d'acides aminés: la sécrétase- α va cliver l'APP en plein milieu de la chaîne amyloïde bêta, donnant naissance à une protéine essentielle

à la plasticité cérébrale (Lammish et al., 1999). Ce sont cependant les sécrétases- β et - γ qui, successivement, vont cliver l'APP en amyloïde bêta délétère (Hardy & Selkoe, 2002). D'ailleurs, il a été démontré que, lors du vieillissement normal, les sécrétases- α sont progressivement remplacées par les - β et - γ , ce qui fait du vieillissement lui-même un facteur de risque de la MA (Hardy & Selkoe, 2002). De par leur configuration chimique et leur abondance, les brins d'amyloïde bêta finissent par s'agglomérer ensemble pour former des plaques séniles extracellulaires, qui finissent par entourer puis "étouffer" le neurone. Ces plaquettes viennent donc bouleverser la biochimie du neurone, en amorçant à leur tour une cascade de réactions mortelles pour la cellule et nommée apoptose (Lott & Head, 2004).

Il a été proposé que l'accumulation d'A β sous forme de plaques séniles dans le cerveau serait en lien avec l'insuffisance d'acétylcholine observée chez les victimes de la MA, ainsi qu'avec la dégénérescence, puis la mort des neurones du réseau cholinergique (Lott & Head, 2004; Nistor et al., 2007). Toutefois, on connaît encore mal la nature du lien qui mène à cette mort cellulaire relativement sélective.

Alors que l'hypothèse cholinergique suppose une dégénérescence du réseau cholinergique du cerveau et que l'hypothèse amyloïde propose que des phénomènes extraneuronaux conduisent à la mort du neurone, on a plus récemment constaté que les enchevêtrements neurofibrillaires décrit par Alois Alzheimer pourraient jouer un rôle primordial (Gotz, Chen, van Dorpe, & Nitsch, 2001). Ces stigmates se forment à l'intérieur du neurone et s'accumulent sur place. Leur processus de formation est également méconnu, mais les chercheurs s'entendent sur le fait qu'une atteinte du cytosquelette, via une hyperphosphorylation de certaines protéines (Protéine Tau), en serait la cause (Alonso, Zaidi, Novak, Grundke-Iqbal, & Iqbal, 2001; Taniguchi et al., 2001). Toute cellule du corps humain dispose d'un échafaudage appelé cytosquelette, qui leur permet non seulement de garder leur forme et leur structure physique, mais aussi d'entamer la division cellulaire puis de faciliter le mouvement et le transport

intracellulaire de protéines, d'organelles et de vésicules nécessaires à son fonctionnement (Frixione, 2000). Les microtubules font partie intégrale de ce cytosquelette et sont à leur tour composés de polymères appelés tubulines, assemblées ensemble sous forme de tunnels qui parcourent la cellule et stabilisées principalement par la protéine Tau (Ramsden et al., 2005).

La phosphorylation de protéines à l'intérieur de la cellule est un phénomène normal, voire crucial dans l'activation et la désactivation de plusieurs enzymes ou gènes (Alonso et al., 2001). Or dans la MA, une cascade de réactions encore mal définies font en sorte que les protéines Tau des neurones cholinergiques deviennent la cible spécifique de diverses kinases, qui les phosphorylent de manière excessive (Hutton et al., 1998). Ainsi, plus la protéine Tau est phosphorylée, plus les liens chimiques qui l'accrochent aux microtubules se brisent; éventuellement ces protéines Tau s'en détachent complètement, préférant s'agréger sous forme de filaments hélicoïdaux insolubles en formant des dégénérescences neurofibrillaires dans le corps cellulaire du neurone (Hasegawa, Smith, & Goedert, 1998; Ramsden et al., 2005; Taniguchi et al., 2001). Deux effets délétères en découlent dont a) la déstabilisation des microtubules de l'axone, donc leur incapacité à assurer le transport de protéines intracellulaires nécessaires à la synthèse de protéines, de récepteurs ou de neurotransmetteurs, puis b) l'éventuel affaissement du neurone cholinergique, suivi de sa mort lorsque les déplacements intracellulaires deviennent impossibles et que sa structure physique ne peut plus être assurée (Hasegawa et al., 1998; Ramsden et al., 2005).

Il semblerait donc que des mutations de la protéine Tau soient aussi impliquées dans la neurodégénérescence progressive qu'est la MA (Ghetti, Murrell, & Spillantini, 1999). On met donc le doigt sur une nouvelle piste de recherche, nommée l'hypothèse Tau: tandis que les plaques séniles d'A β engendreraient la dégénérescence neuronale

par l'entremise d'un phénomène externe à la cellule, les dégénérescences neurofibrillaires impliquant la protéine Tau entameraient plutôt la mort neuronale par des processus intracellulaires.

1.1.3 Les traitements pharmacologiques de la Maladie d'Alzheimer

Plusieurs essais cliniques sont menés depuis plus d'une décennie avec diverses substances visant à contrer les effets délétères de l'A β . Diverses approches ont été explorées chez l'animal comme chez l'humain, avec des degrés variables de succès (Karran & Hardy, 2014). Les données les plus récentes laissent toutefois entrevoir un avenir plutôt pessimiste sur cette approche, car les symptômes de la MA semblent demeurer présents en dépit d'une réduction importante, voir même d'une abolition totale de l'A β (Doody et al., 2014; Salloway et al., 2014). De nouveaux essais cliniques sont présentement en cours, avec comme cible principale la réduction de l'agglomération de la protéine Tau (Caccamo et al., 2014; Collin et al., 2014).

Jusqu'à maintenant, les traitements qui ont été développés avec le plus de succès sont ceux qui visent à augmenter la biodisponibilité de l'acétylcholine dans le cerveau. Trois ChEIs ont ainsi été approuvés pour le traitement de la MA au Canada. Il s'agit du donépézil (Aricept), de la rivastigmine (Exelon) et de la galantamine (Reminyl). Parmi ces trois composés, le donépézil a été le plus étudié et s'avère être le plus prescrit au Canada. D'après sa monographie, le donépézil serait très bien absorbé avec une biodisponibilité de 100. Ses concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 4 heures et sa demi-vie est de 70 heures, ce qui permet la prise d'un seul comprimé au cours de la journée, contrairement à ses compétiteurs. Ceci est considéré comme bénéfique chez les victimes de la MA en prise avec des problèmes

de mémoire ou d'organisation des activités quotidiennes, incluant la prise de médicaments (Rogers, Doody, Mohs, & Friedhoff, 1998).

Chez les patients au stade sévère de la MA, la mémantine (Ebixa) s'avère indiqué. Ce médicament est connu pour bloquer l'action du glutamate sur les récepteurs NMDA, ce qui réduirait son effet délétère. Le produit est peu utilisé cependant si on le compare aux ChEIs, et son efficacité est grandement contestée.

Parmi les ChEIs, le donépézil reste le plus utilisé et le mieux documenté dans la littérature. Au fil des ans, plusieurs essais cliniques randomisés ont démontré son efficacité en terme d'amélioration ou de stabilisation des déficits cognitifs (Boada-Rovira et al., 2004; Froelich et al., 2004; Ritchie, Ames, Clayton, & Lai, 2004; Rogers, Doody, et al., 1998; Rogers, Farlow, Doody, Mohs, & Friedhoff, 1998), des troubles comportementaux et des activités de la vie quotidienne (Birks & Harvey, 2006; Boada-Rovira et al., 2004; Tariot et al., 2001). L'étude de Boada-Rovira et al. (2004) fait notamment mention d'une amélioration significative du fonctionnement cognitif dès la 4e semaine de traitement. Dans une revue de la littérature publiée par Kaduszkiewicz et al. (2005), on s'est intéressée à 14 essais cliniques randomisés sur le donépézil, sur des périodes allant de 6 semaines à 3 ans. Les auteurs montrent que 12 de ces essais cliniques (86%) sont positifs.

Les effets bénéfiques du donépézil sont supportés principalement par des résultats positifs aux échelles cognitives comme le « Mini-Mental State Examination (MMSE) » et le « Alzheimer's Disease Assessment Scale for Cognition (ADAS-cog) ». Toutefois, bien d'autres mesures ont aussi été utilisées dans plusieurs études, pour vérifier l'efficacité du donépézil. C'est le cas notamment de Rogers, Farlow, et al. (1998) qui ont montré que les patients traités avec ce médicament sont deux fois plus susceptibles de mieux fonctionner globalement dans la vie de tous les jours que ne le sont les patients du groupe contrôle. D'autres, comme Rockwood (2010) puis

Rockwood, Black, Bédard, Tran et Lussier (2007) ont utilisé les appréciations subjectives des patients, des aidants naturels ou des cliniciens, afin de montrer une amélioration significative ou une stabilisation des symptômes suite à un traitement de 6 mois avec le donépézil. Ces améliorations touchaient surtout les troubles cognitifs, mais également les symptômes neuropsychiatriques et l'autonomie fonctionnelle. Boada-Rovira et al. (2004) rapportent qu'un traitement de la MA avec le donépézil facilite une amélioration de l'engagement des patients dans leurs interactions sociales, ainsi que d'une augmentation de leur intérêt général et de leur participation à des activités plaisantes. Pour leur part, Holmes et Lovestone (2003) de même que Holmes, Wilkinson, et al. (2004) ont montré qu'un traitement au donépézil entraînait une diminution des symptômes comportementaux de la MA, tandis qu'un retrait du médicament après 12 semaines faisait réapparaître ces symptômes.

Ces divers types de mesures utilisées pour vérifier l'efficacité des traitements de la MA ont été développés afin de trouver un sens écologique aux échelles cliniques utilisées dans la plupart des essais cliniques. En effet, les changements de scores observés à des échelles telles que l'ADAS-cog suite à l'initiation d'un traitement aux ChEIs dans la MA sont de l'ordre de 1.5 à 3.9 points sur une possibilité totale de 70 (Kaduszkiewicz et al. (2005). Pourtant, selon le US Food and Drug Administration, une variation de 4 points serait nécessaire pour qualifier cette différence comme 'cliniquement' significative. Nous savons en revanche qu'un patient non-traité atteint de la MA voit ses scores sur l'ADAS-cog diminuer de 7 à 11 points annuellement (Rogers, Farlow, et al., 1998; Stern et al., 1994). De ce fait, si l'on considère qu'on évite non seulement une perte de 7 à 11 points sur l'échelle ADAS-cog, mais que le traitement engendre une amélioration d'environ 3 points, il est raisonnable de croire que le donépézil conférerait aux patients une amélioration pouvant être considérée comme cliniquement significative, compte tenu de la nature dégénérative de la maladie.

Lorsque les effets du donépézil dans la MA sont mesurés à l'aide du MMSE, nombre d'auteurs ont aussi rapporté des améliorations significatives allant de 1 à 1.3 points sur une possibilité totale de 30 (Kaduszkiewicz et al., 2005; Tariot et al., 2001; Winblad et al., 2001). Certaines études comme celles de Relkin, Reichman, Orazem & McRae (2003) et de Boada-Rovira et al. (2004) rapportent même des changements moyens de 1.54 et 1.73 points respectivement, après 12 semaines de traitement. Relkin et al. (2003) témoignent même d'une augmentation de plus de 3 points au MMSE dans 35% des cas, même si l'amélioration moyenne des scores de l'ensemble des sujets se limite à 1.54 points. Tout comme pour l'ADAS-cog, certains auteurs précisent qu'un changement de 3.72 points sur la MMSE est nécessaire pour qualifier une amélioration comme cliniquement significative (Barrett, Brown, Mundt, & Brown, 2005). Or selon Holmes et Lovestone (2003) qui ont suivi 528 patients non-traités atteints de MA légère à modérée sur une période de 3 ans, le taux moyen de déclin cognitif au MMSE se situe aux environs de 2.2 points par an. Ainsi, comme la MA est une maladie dégénérative, la même logique que pour l'ADAS-cog peut être raisonnablement appliquée ici si l'on considère que le donépézil empêche le déclin cognitif annuel de 2.2 points, tout en conférant 1 à 1.73 points d'amélioration au MMSE chez les patients traités.

Malgré les résultats positifs en faveur de l'efficacité du donépézil, le risque d'effets secondaires ou indésirables découlant du traitement doit également être pris en compte. Les effets secondaires les plus rapportés avec les ChEIs sont la nausée, la diarrhée, les vomissements, la perte de poids et l'insomnie dans environ 5 à 10% des cas (Kaduszkiewicz et al., 2005). Ceci s'expliquerait par les effets de la stimulation cholinergique sur le système nerveux parasympathique (Hsiung, 2006). Ces effets s'estompent généralement en quelques semaines, et la majorité des études s'entendent pour dire que le donépézil est bien toléré par les patients, qu'ils soient victimes d'une MA isolée ou accompagnée d'une affection comorbide comme des conditions

cardiovasculaires, endocrines, gastrointestinales ou autres (Boada-Rovira et al., 2004; Relkin et al., 2003; Rogers, Doody, et al., 1998; Rogers, Farlow, et al., 1998).

1.1.4 L'impact de la Maladie d'Alzheimer dans la société

Les conséquences de la MA ne se limitent pas uniquement à la simple symptomatologie du patient. L'impact de la maladie se répercute sur la famille, les aidants et la société. En effet, avec la progression de la MA, la perte de facultés cognitives et surtout de l'autonomie fonctionnelle chez ces patients font en sorte qu'une bonne partie du fardeau de la maladie doit alors être assumée par des membres de la famille (Black et al., 2010; Weimer & Sager, 2009). À cet effet, on rapporte qu'environ deux tiers des patients atteints de la MA ne sont pas encore placés dans des institutions et vivent soit chez eux ou chez leur famille (Macdonald & Cooper, 2007). Les proches doivent alors prendre en charge le quotidien des patients, de manière à pouvoir assurer leur nutrition, leur hygiène et leurs activités quotidiennes comme le ménage, les loisirs ou les déplacements. Plus la MA progresse chez les patients, plus les demandes augmentent auprès de leurs proches, ce qui leur fait encourir certains coûts: pour assurer le bien-être de la personne atteinte, les membres de la famille se doivent alors de modifier leurs horaires personnels pour assumer le rôle d'aidant. Une portion d'entre eux disent alors ressentir une lourdeur associée à la tâche, qui mène à une éventuelle fatigue chronique suite à la prise en charge des proches, à de l'anxiété, voire à des symptômes dépressifs (Wimo, Jonsson, & Winblad, 2006).

Bien que réels, les coûts indirects liés à une MA sont difficilement calculables chez les aidants naturels. Ils incluent le plus souvent la modification ou la diminution des heures de travail, l'incapacité à accepter des promotions par manque de temps et

d'énergie, la retraite prématurée, le recours à des services d'aide extérieure ou de soutien suite à de l'anxiété, de l'épuisement ou à une dépression, etc. (Wimo, Jonsson, & Winblad, 2010). D'ailleurs, ces effets délétères sur le travail et la santé physique ou mentale des membres de la famille les poussent éventuellement à placer leurs proches atteints de la MA dans des maisons de retraite, où cette supervision est alors prodiguée par des professionnels salariés (Etters, Goodall, & Harrison, 2008). Viennent alors s'ajouter aux coûts indirects, des coûts directs assumés à la fois par la famille et la société. Parmi eux, on compte les frais encourus au système de santé, les réclamations d'assurances, les salaires des employés, les frais médicaux ou les frais d'hébergement et de déplacement (Wimo et al., 2010). On estime que les coûts annuels associés à la MA, une fois le patient placé en hébergement, se chiffrent à environ 40,000\$ par patient, partagés entre la famille et la société (Hartz, Getsios, Tao, Blume, & MacLaine, 2012; Hyde et al., 2013; Wimo et al., 2011).

Des études factorielles ont souligné le fait que le niveau de fonctionnement et d'autonomie du patient représente l'élément le plus important, capable d'influencer la capacité des membres de la famille à pouvoir prodiguer les soins nécessaires (Hyde et al., 2013; Macdonald & Cooper, 2007). Advenant l'éventualité qu'un patient ne soit plus en mesure d'assumer son autonomie, Etters, Goodall et Harrison (2008) en sont venus à la conclusion qu'une importance devra surtout être accordée à la famille et aux aidants naturels par l'entremise d'interventions adaptées à leurs besoins, en minimisant le fardeau ressenti pour tenter d'augmenter leur qualité de vie et leur capacité à pouvoir prendre en charge leur rôle d'aidant. Ainsi, minimiser leur sentiment de culpabilité, minimiser l'anxiété ou les risques de dépression, puis augmenter les ressources et le répertoire de comportements à la disposition des aidants et des membres de la famille pourrait éventuellement retarder de quelques années le placement des patients-même dans des centres d'hébergement, et de ce fait, diminuer les coûts directs et indirects associés à la MA (Black et al., 2010; Springate & Tremont, 2013). D'ailleurs, certains chercheurs ayant employé des modèles

d'analyse économique avec le donépézil réitérent à nouveau cette constatation, en indiquant que l'institutionnalisation représente le coût le plus important associé à la MA et donc que l'emploi du donépézil pourrait permettre d'économiser un total d'environ 21 000\$ CAD par patient par année (Lachaine, Beauchemin, Legault, & Bineau, 2011).

On voit donc que le bagage de conséquences qu'entraîne la MA se répercute sur plusieurs sphères et qu'une évaluation isolée de l'efficacité du donépézil sur le fonctionnement cognitif du patient ne permet pas de prendre en compte toutes les facettes de la maladie. Certains autres aspects, dont le fonctionnement et l'autonomie du patient, la perspective subjective des cliniciens ou des aidants naturels et la qualité de vie des victimes de la MA, s'avèrent être primordiaux à explorer afin de peindre un portrait plus réaliste de la maladie et des conditions qui l'entourent.

1.2 La qualité de vie

Par qualité de vie, l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO, 1995) parle de «... la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ». Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement.

Bien qu'à prime abord les études cliniques menées auprès de patients atteints de la MA se soient concentrées sur l'évaluation des fonctions cognitives pour déterminer l'efficacité d'un traitement, l'Agence Européenne d'Évaluation Médicale (EMA,

1997) a jugé nécessaire d'inclure également des mesures du niveau d'habiletés fonctionnelles avant qu'un traitement pharmacologique ne puisse être considéré comme efficace (Wlodarczyk, Brodaty, & Hawthorne, 2004). Lors du Congrès Mondial sur l'Alzheimer en 2000: il a été suggéré de redéfinir la notion d'efficacité clinique dans toute étude portant sur la MA, de manière à y rassembler l'évaluation du fonctionnement cognitif et comportemental, de l'autonomie fonctionnelle et de la qualité de vie (Winblad, Engedal, et al., 2001). Selon Molnar et al. (2009), une telle approche permet de mieux interpréter les changements cliniques globaux qu'un traitement puisse conférer au patient. De ce fait, la notion de qualité de vie devient centrale : elle permet de rapprocher la perception du clinicien à celle du patient face à sa situation de vie générale (Logsdon, Gibbons, McCurry, & Terri, 2002).

1.2.1 Les outils de mesure de la qualité de vie

Lawton (1994), qui a développé un modèle de qualité de vie spécifique à la démence, souligne l'importance d'évaluer celle-ci selon cinq dimensions conceptuelles: soit le fonctionnement cognitif (1), la capacité à entreprendre des activités de la vie quotidienne (2) et à s'engager dans un emploi du temps productif (3), les compétences comportementales et sociales (4) ainsi que la balance favorable entre les émotions positives et l'absence des émotions négatives (5). Autrement dit, même si les résultats d'études cliniques basés sur des mesures globales de cognition demeurent contestés, il ne faut pas écarter la possibilité de voir les traitements anti-démenciels conférer, aux patients souffrant de la MA, une gamme de bénéfices cliniquement significatifs tels que ceux décrits par Lawton (Lawton, 1994). Par exemple, la reprise d'activités domestiques ou sociales ou le sentiment de bien-être ne sont pas pris en compte par les mesures cognitives traditionnelles. Or ces bénéfices

fonctionnels et globaux devraient tout autant être considérés comme des cibles de traitement valables (Logsdon et al., 2002; Winblad, Brodaty, et al., 2001).

Plusieurs instruments de mesure de la qualité de vie ont été développés auprès de diverses populations cliniques. Certains d'entre eux sont spécifiques à une maladie et conçus de manière à quantifier l'impact global des variations de l'état de santé d'une population-cible telle que l'asthme ou les maladies rhumatismales. Dans la MA, il existe la « Alzheimer's Disease Assessment Scale » (Yfantopoulos, 2001) et la Quality of Life for Alzheimer's Disease (QoL-AD) (Logsdon, Gibbons, McCurry, & Terri, 1999). D'autres échelles de qualité de vie ne sont pas spécifiques à une seule condition clinique et sont ainsi qualifiées de génériques. Elles permettent d'évaluer l'état de santé auprès d'une population générale, peu importe les différences culturelles, socio-économiques ou médicales. Le European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D) et Psychological General Well-Being Index sont des exemples d'outils génériques permettant de comparer les répercussions de différentes maladies ou traitements entre eux par l'entremise d'une mesure commune de qualité de vie (Ready & Ott, 2003).

Les deux outils de qualité de vie utilisés dans cette étude sont le Quality of Life for Alzheimer's Disease (QoL-AD) et le European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D). Le QoL-AD est un questionnaire qui inclut 13 items touchant à plusieurs domaines comme la santé physique, l'énergie, l'humeur, la situation de vie actuelle, la mémoire, la famille, le mariage, les amis, les tâches journalières, l'argent, les activités, la perception de soi et la vie en général. Son utilisation auprès de patients présentant des déficits cognitifs est facilitée par l'emploi d'un langage clair et simplifié, ainsi que par des réponses structurées sous forme d'échelles de type Likert, à 4 choix de réponses: 1 étant égal à 'faible' et 4, à 'excellent'. Logsdon et al. (2002) et Thorgrimsen et al. (2003) mentionnent que ce questionnaire posséderait de bonnes propriétés psychométriques, tant auprès des patients que des aidants (Logsdon et al.,

2002; Thorgrimsen et al., 2003), mais une étude comparative menée par Ready et Ott (2003) a révélé quelques faiblesses attribuables au QoL-AD. La première implique sa faible corrélation avec les scores du MMSE, alors que l'autre implique une conception à la fois subjective et objective de la qualité de vie dans les différents items du questionnaire. Notons cependant que cette dernière critique peut être nuancée par les mesures de cohérence interne qui atteignent des valeurs aussi élevées que 0.88. Les auteurs encouragent l'utilisation du QoL-AD parce qu'il est rapide à administrer en milieu clinique et parce qu'il inclut des items importants que d'autres questionnaires ne contiennent pas (mémoire, mariage, etc.). Par ailleurs, ce questionnaire est le seul qui tient compte à la fois du point de vue des patients et de celui des aidants naturels, par la création d'un score composite.

Le second questionnaire employé dans cette étude est le EQ-5D. Il est de plus en plus employé sur le plan international pour sa polyvalence et sa rapidité d'administration (Naglie, Hogan, Krahn, Beattie, et al., 2011; Naglie, Hogan, Krahn, Black, et al., 2011). Servant à évaluer différentes maladies chroniques auprès de tout groupe d'âge et gens d'origines variées, ce questionnaire définit la qualité de vie d'un individu selon 5 domaines liés à la santé et incluant: la mobilité, les soins personnels, les activités quotidiennes, la douleur ou l'inconfort et l'anxiété ou la dépression. Trois réponses sont possibles pour chaque question. Combinées entre elles, les scores aux 5 domaines offrent une gamme de 243 états de santé possibles, lesquels peuvent ensuite être convertis en scores d'utilité, c'est-à-dire la satisfaction face à sa propre condition de vie. Ce score d'utilité varie de -0.53, représentant le pire état de santé possible, et 1, l'état de santé parfaite. Également incluse dans cet instrument se trouve une échelle analogue visuelle (VAS), soit un continuum de 0 à 100 sur lequel les aidants situent subjectivement l'état global de santé du patient. Dans la MA, Naglie et al. (2006, 2011) rapportent que le EQ-5D peut-être valide et fiable (> 0.70), lorsqu'il est rempli par l'aidant naturel plutôt que par le patient lui-même. Par ailleurs, cet outil possède de bonnes propriétés psychométriques, et sa rapidité d'administration (5

minutes) en fait un excellent instrument générique dans le domaine de la qualité de vie (Naglie et al., 2006).

1.2.2 Les limites des outils de qualité de vie dans la MA

Certaines limites s'imposent lorsqu'on cherche à tirer, auprès des patients, quantité d'informations subjectives liées à leur qualité de vie. Ces questionnaires auto-rapportés requièrent de la part du patient une capacité à pouvoir communiquer efficacement les informations qui lui sont demandées. Or les victimes de la MA en sont-elles vraiment capables, étant donné la nature de la maladie lors des stades modérés ou sévères (troubles du langage, anosognosie, manque d'insight)?

Lorsque l'atteinte cognitive est légère ou modérée, des études indiquent qu'il est possible de recueillir auprès de ces patients des informations fiables et valides, qui corrélaient bien avec l'état de sévérité de la démence (Ankri et al., 2003; Naglie et al., 2006; Thorgrimsen et al., 2003). L'étude de Naglie et al. (2006) démontre notamment que les patients légèrement ou modérément atteints de la MA (>10 au MMSE) possèdent encore le jugement nécessaire pour comprendre et communiquer leur situation ou les effets de la maladie sur leur fonctionnement cognitif et social. Par contre, on rapporte qu'un manque "d'insight" et une atteinte cognitive importante pourraient influencer la capacité de ces patients à communiquer de manière claire et efficace ce qu'ils ressentent. Chez les patients sévèrement atteints d'une MA (<10 au MMSE), les résultats sur la QoL-AD s'avèrent peu concluants et ne corrélaient que peu ou pas avec les mesures cognitives (Logsdon et al., 2002; Ready & Ott, 2003). Ces patients sévèrement atteints se perçoivent en bonne santé malgré la sévérité de leur situation et leur perte d'autonomie (Berwig, Leicht, & Gertz, 2009; Naglie et al.,

2006; Vogel et al., 2006). Ainsi, les habiletés langagières, le jugement, l'attention et l'orientation doivent être encore suffisamment intacts afin qu'un individu sévèrement atteint puisse être en mesure de rapporter efficacement son point de vue (Logsdon et al., 1999; Logsdon et al., 2002), sans quoi les résultats rapportés ne refléteraient aucunement sa situation réelle.

Afin de réduire l'influence de l'anosognosie des patients atteints de la MA sur leur propre évaluation de qualité de vie, des études ont tenté de vérifier si les informations rapportées par la famille ou les aidants naturels seraient davantage utiles (Bryan et al., 2005; Naglie et al., 2006; Wlodarczyk et al., 2004). Dans l'une d'elles, Wlodarczyk et al. (2004), montrent que les aidants naturels ont été en mesure de rapporter de manière fiable et valide la qualité de vie des patients dont ils s'occupent sur le European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D). En effet, les scores à l'EQ-5D tels que rapportés par les aidants corrélaient bien avec les mesures cliniques de sévérité de la maladie, ce que Naglie et al. (2006, 2011) ont également pu rapporter. Par ailleurs, la validité de construit du EQ-5D serait préservée lorsque ce questionnaire est rempli par un aidant naturel (Bryan et al., 2005).

D'après la littérature, trois facteurs pourraient expliquer l'écart d'évaluation de la qualité de vie entre les patients eux-mêmes et les aidants naturels (Karlawish et al., 2008; Logsdon et al., 2002; Wlodarczyk et al., 2004). L'une d'elles serait les attentes élevées des aidants naturels envers les traitements de la MA et le fait que les effets thérapeutiques obtenus ne soient pas aussi importants que ne l'auraient souhaité ceux-ci (Naglie et al., 2006; Novella et al., 2001). À cet effet, Novella et al. (2001) mentionnent que les aidants naturels ont tendance à sous-estimer la qualité de vie des patients en se basant notamment sur une mobilité réduite, alors que celle-ci ne dérangerait pas trop le patient lui-même. Le second facteur explicatif de l'écart entre patients et aidants naturels sur les mesures de qualité de vie serait lié à la dépression ou à la lourdeur du fardeau des aidants naturels (Vogel et al., 2006). Le dernier

facteur capable d'expliquer cette disparité serait l'influence de l'anosognosie du patient (Logsdon et al., 2002; Naglie, Hogan, Krah, Beattie, et al., 2011; Naglie et al., 2006; Ready & Ott, 2003).

Malgré ces trois facteurs limitatifs, il appert que recueillir le point de vue de l'aidant naturel dans les questionnaires de qualité de vie soit la meilleure option disponible, puisque celui-ci est en mesure de rapporter des informations qui ne peuvent être obtenues ni observées par les cliniciens en entrevue clinique. C'est pour cette raison que certaines échelles comme le QoL-AD (Logsdon et al., 1999) combinent en un seul score les perspectives des patients et des aidants naturels sur la qualité de vie (Merchant & Hope, 2004).

1.2.3 L'évaluation de la qualité de vie dans la Maladie d'Alzheimer

En utilisant divers indices cliniques subjectifs, plusieurs recherches font mention d'une amélioration qualitative et observable du fonctionnement de la socialisation et des activités de la vie quotidienne dans la MA, suite à un traitement au donépézil (Boada-Rovira et al., 2004; Gauthier et al., 2010; Rogers, Doody, et al., 1998; Rogers, Farlow, et al., 1998; Rogers & Friedhoff, 1996; Tariot et al., 2001). Ceci laisserait présager qu'un traitement au donépézil pourrait améliorer la qualité de vie, mais ceci n'a jamais été montré objectivement. En revanche, plusieurs études se sont intéressées aux relations entre les mesures de qualité de vie et autres facteurs liés à la MA; par exemple, Trigg, Watts, Jones et Todd (2011) mentionnent que la capacité des patients à effectuer des activités de la vie quotidienne est favorable à la qualité de vie. Ces auteurs présument donc qu'un traitement aux ChEIs permettrait un redressement du fonctionnement cognitif ou mnésique, et de ce fait rehausserait les

scores de qualité de vie chez ces patients. Ceci est conforme à la position de Logsdon et al. (2002), qui mentionnent qu'une qualité de vie élevée est reliée à un meilleur fonctionnement physique, social et comportemental. De leur côté, Andersen et al. (2004) soulignent que la dépendance envers un aidant serait le principal facteur affectant la qualité de vie. Ils expliquent que plus les patients se perçoivent comme indépendants, plus ils ont tendance à rapporter une bonne qualité de vie. Ces auteurs ont aussi montré qu'un bon fonctionnement physique, social et comportemental, donc une meilleure indépendance quant aux activités de la vie quotidienne s'avère être le meilleur prédicteur d'une bonne qualité de vie. En revanche, la présence d'une dépression diminuerait les scores obtenus aux échelles de qualité de vie, en dépit d'une fonctionnalité adéquate des patients (Karttunen et al., 2010). Cet effet négatif de la dépression sur la qualité de vie a aussi été souligné par Vogel et al. (2006) et les conclusions de l'étude de Shin, Carter, Masterman, Fairbanks, & Cummings (2005) vont dans la même direction: tant que la dépression n'est pas présente chez le patient ou l'aidant naturel, une bonne autonomie ainsi qu'un bas niveau de symptômes psychiatriques prédiraient de bons résultats aux scores de qualité de vie.

Malgré ceci, la littérature au sujet de la qualité de vie suite aux traitements de la MA est encore très pauvre. En effet, seulement 16% des l'ensemble des études sur la MA se sont souciés d'évaluer la qualité de vie (San Miguel, Lopez-Gonzalez, Sanchez-Iriso, Mar, & Cabases, 2008), alors qu'uniquement 4% des essais cliniques randomisés effectués l'on fait (Schölzel-Dorenbos, van der Steen, Engels, & Rikkert, 2007). De plus, les quelques études ayant incorporé fonctionnement cognitif et qualité de vie contiennent des échantillons de patients avec MA sélectionnés qui se distinguent de la population naturelle couramment retrouvée en pratique clinique, où plus d'une seule affectation pourrait accompagner la MA et où plus d'un médicament pourrait être employé en conjonction avec les ChEIs (Takeda et al., 2005).

1.3 Problématique et objectifs

Bien que certaines études cliniques n'aient pu relever d'effets significatifs chez les patients atteints de la MA et traités aux ChEIs (Kaduszkiewicz et al., 2005), d'autres ont su démontrer leur efficacité par une stabilisation ou même une amélioration des symptômes (Birks & Harvey, 2006; Boada-Rovira et al., 2004; Relkin et al., 2003; Rogers, Doody, et al., 1998; Tariot et al., 2001; Winblad, Engedal, et al., 2001; Winblad et al., 2006). Il existe par contre un débat dans la communauté scientifique, à savoir si les échelles cliniques utilisées dans ces études sont assez représentatives des vraies améliorations qui sont rapportées par les patients ou leur entourage dans la vie de tous les jours (Molnar et al., 2009; Rockwood, Black, Robillard, & Lussier, 2004; Rockwood, 2010; Rockwood et al., 2007; Rockwood, Fay, Song, MacKnight, & Gorman, 2006). De ce fait, divers outils de mesure ont été développés pour tenter d'évaluer les changements symptomatiques découlant de la MA, en prenant à la fois en compte la perspective subjective du médecin, du patient et de sa famille. Par exemple, le Goal Attainment Scale a été créé à cet effet, de manière à cibler des symptômes spécifiques, tel que définis par le patient lui-même, pour en évaluer leur progression (Kiresuk & Sherman, 1968). Cette méthode a toutefois généré des résultats contradictoires, ne se prêtant pas facilement à la pratique clinique en raison de la complexité de ses analyses statistiques (Rockwood, Graham, & Fay, 2002). D'autres outils comme l'échelle TOPS (Top Symptoms Checklist) ont été développés afin de mieux cerner les changements symptomatiques de la MA pouvant bénéficier d'un traitement aux ChEIs, mais qui ne sont pas facilement décelables par les échelles standardisées courantes (Rockwood et al., 2007; Rockwood et al., 2004). Une telle approche, permet de rajouter une dimension écologique à l'évaluation cognitive et comportementale traditionnelle de l'efficacité des ChEIs (voir le Tableau 1).

Ainsi, il s'avère de plus en plus pertinent d'inclure des mesures à la fois spécifiques, opérationnelles, et écologique dans les essais clinique sur le traitement de la MA. Les échelles de qualité de vie cadrent bien dans une telle définition. Elle permettent l'exploration des dimensions psychologique, fonctionnelle, économiques et sociale en considérant d'abord le point de vue des principaux intéressés : les patients.

L'objectif de la présente étude est de mieux caractériser, d'un point de vue écologique, les bienfaits découlant de l'utilisation du donépézil pour traiter la MA telle que rencontrée dans la pratique courante actuelle. L'étude permettra de caractériser les comorbidités, l'utilisation de médicaments concomitants et la fréquence des symptômes rattachés à la MA à l'intérieur d'une population naturelle retrouvée en milieu clinique canadien. En employant des outils de mesure plus subjectifs, capables de cibler les changements de la qualité de vie et de la symptomatologie associée à la MA, cette étude permettra également d'étayer les changements cliniquement significatifs découlant d'un traitement de 12 semaines au donépézil. De ce fait, les résultats obtenus permettront de traduire les effets du traitement sur des échelles standardisées en des bienfaits observables dans le quotidien des patients. L'étude permettra aussi de généraliser les résultats d'essais cliniques antérieurs à une population typiquement retrouvée en pratique quotidienne, c'est-à-dire avec morbidités et traitements multiples.

L'hypothèse générale de cette étude veut que les améliorations statistiquement significatives induites par le traitement et observable sur les mesures standardisées, s'accompagneront d'améliorations tout autant significatives aux mesures écologiques, qui reflètent directement l'appréciation des patients, des aidants naturels et des cliniciens.

L'étude est présentée ici sous forme d'article soumis pour publication dans une revue avec comité de pairs. Le texte est présenté dans sa forme originale, intégrale et en langue anglaise.

CHAPITRE II

ARTICLE

August 2014 version

To be submitted to: Alzheimer's Disease and Related Disorders

Ecological Perspective on Clinical Symptoms and Quality of Life in a Naturalistic Sample of Alzheimer Disease Patients Treated with Donepezil

Mark Chebli*, Marc-Andre Bedard*, Isabelle Lussier[§], Isabelle Defoy[§], Thang Tran[§]

* Cognitive Pharmacology Research Unit, Université du Québec à Montréal (UQAM),
Montreal, Canada

§ Pfizer Canada Inc., Medical Division, Montréal, Canada

Running title:

Ecological perspective in AD

Key Words:

Donepezil, Quality of life, Neuropsychology, Alzheimer Disease, Mixed dementia

Address for correspondence and reprint requests:

Marc-André Bédard, PhD

Université du Québec à Montreal (UQAM)

Cognitive Pharmacology Research Unit

PO Box 8888, Station Downtown

Montreal, Qc, Canada, H3C 3P8

E-mail: BEDARD.MARC-ANDRE@UQAM.CA

SUMMARY

Background: Efficacy of the cholinesterase inhibitors (ChE-I) in Alzheimer's disease (AD) has been demonstrated by multiple studies using standardized scales of cognition, behavior, and daily function. However, the clinical significance of this efficacy is often questioned because therapeutic effects remain small on such scales and because characteristics of patients and measurements used in previous clinical trials are remote from everyday practice. In addition, patients' appreciation of their own well-being has never properly been investigated by these studies.

Methods: This Canadian post-marketing observational, multicenter study aims to describe the clinical profiles and subjective symptom changes (TOPS checklist), as well as quality of life (QoL-AD and EQ-5D), from both patients' and clinicians' perspectives during a 12 week treatment with donepezil. The sample includes 370 mild to moderate AD patients, with or without other forms of dementia, comorbidities, and concomitant medication use.

Results: In all patients, a small but significant improvement on the standardized MMSE scale was observed after 12 week of treatment with donepezil. Such improvements were of greater magnitude on the TOPS checklist and QoL-AD scale, both statistically and clinically. On the EQ-5D, total scores were statistically improved in patients with a diagnosis of AD only, but not in those with Mixed Dementia. Before treatment, a significant relationship was observed between the QoL-AD scores and comorbidities. During treatment, QoL-AD improvement was found to be related with MMSE improvement, but not with the number of adverse events.

Conclusion: In comparison with traditional clinical trials on ChEIs, the ecological approach used in this study was able to detect substantial changes during a 12 week treatment with donepezil, from the subjective perspective of the clinician, the caregiver, and the patient.

BACKGROUND

While some authors have discounted the meaningful effectiveness of cholinesterase inhibitor (ChEI) in the treatment on Alzheimer's Disease (AD) (Kaduszkiewicz, Zimmermann, Beck-Bornholdt, & Van den Bussche, 2005), many studies have demonstrated their efficacy in the stabilization and improvement of symptoms (Boada-Rovira et al., 2004; Relkin, Reichman, Orazem, & McRae, 2003; Rogers, Doody, Mohs, & Friedhoff, 1998; Tariot et al., 2001; Winblad et al., 2001). For example, the most prescribed ChEI, donepezil, has been found efficacious and well tolerated in multiple randomized, placebo-controlled clinical trials, as well as in open-label studies varying from 6 months up to 4.9 years of duration (Burns, Jacoby, & Levy, 1990; Doody, Geldmacher, Gordon, Perdomo, & Pratt, 2001; Mohs et al., 2001; Rogers, Farlow, Doody, Mohs, & Friedhoff, 1998; Winblad et al., 2006). Benefits have been observed in areas of cognition, activities of daily living (ADL) and behavior on standardized scales used as primary outcomes.

There is however debate in the medical community as to the relevance of such standardized scales with real-life functioning (Molnar, Man-Son-Hing, & Fergusson, 2009), and whether or not these instruments allow to distinguish between statistically significant differences and clinically meaningful changes in everyday life (Rockwood, 2010; Rockwood, Black, Bedard, Tran, & Lussier, 2007; Rockwood, Fay, Song, MacKnight, & Gorman, 2006). Conversely, meaningful treatment effects may sometimes be reported by clinicians or caregivers but remain undetected by the more common standardized scales (Rockwood, Black, Robillard, & Lussier, 2004). Tools have therefore been developed to assess AD symptoms from both clinicians' or caregivers' subjective perspectives. For example, the Goal Attainment Scaling (GAS) (Kiresuk and Sherman, 1968) was designed for this purpose, since it allows targeting specific symptoms and setting individualized goals for the treatment of AD. However, this method has

generated contradictory results (Rockwood et al., 2006; Rockwood, Graham, & Fay, 2002) and the complexity of data analyses make it a difficult tool to use without specific training. Other clinical tools such as the Top Symptoms (TOPS) checklist (Rockwood et al., 2007; Rockwood et al., 2004) have also been developed for the purpose of pinpointing AD symptoms, not easily detected by standardized scales, that most often benefit from treatment. Such an approach, using clinically relevant tools, therefore adds a new ecological dimension to the cognitive and behavioral assessment of ChEIs efficacy.

AD burden is not only reflected by its symptomatology but also by economic and socio-cultural considerations (Riepe et al., 2009), which influence the patient's well-being in relation to his or her goals, expectations and standards. This refers to the concept of Quality of Life (QoL), which puts the emphasis on the patient as the target of the therapeutic intervention instead of the illness. Self-administered QoL questionnaires have been used in the past with AD patients, but some authors (Lawton, 1994) have questioned their capacity to make judgments on their own QoL. However, other studies have demonstrated that this remains possible for individuals with mild to moderate dementia (Logsdon, Gibbons, McCurry, & Terri, 1999; Logsdon, Gibbons, McCurry & Terri, 2002; Thorgrimsen et al., 2003; Wlodarczyk, Brodaty, & Hawthorne, 2004), although the reliability of QoL assessments may further be improved by taking caregivers' perspective into consideration (Logsdon et al., 1999; Naglie, Hogan, Krahn, Beattie, et al., 2011; Naglie, Hogan, Krahn, Black, et al., 2011).

QoL in AD was assessed in the first randomized clinical trials with the ChEI (Rogers, Doody, et al., 1998; Rogers & Friedhoff, 1996) by using scales not validated in AD, yet treatment impact on QoL remained inconclusive because of their poor reliability and sensitivity. Currently, no publication has explored the effect of ChEI treatment on QoL in AD patients, using scales validated for dementia.

In addition to the ecological value of such clinical scales, including information on the patient's own appreciation of treatment in regards to QoL, another important aspect of any ecological approach of AD treatment is sample representativeness, which is often overlooked. In fact, studies demonstrating efficacy of treatment on selective samples may not be representative of a naturalistic clinical population (Relkin et al., 2003). In a study published by Gill et al. (2004), socio-demographic and clinical features of 3423 AD subjects participating in donepezil clinical trials were compared with those of a natural cohort of 6424 subjects taking donepezil in Canada. These authors reported that 51% to 78% of the natural cohort would have been ineligible for enrollment in clinical trials because of the multiple exclusion criteria used in these studies. In addition, 28% of the natural cohort discontinued donepezil within the first few months of treatment, because of medical conditions such as obstructive lung or active cardiovascular diseases that are usually excluded in RCTs. The authors therefore questioned whether the conclusions from these controlled donepezil trials could be generalized to the practice setting.

As such, the aim of this open-label observational study was to better characterize, from an ecological perspective, the benefits incurred by donepezil in the treatment of AD. More specifically, we aimed at characterizing comorbidity, concomitant medication use, and specific symptomatic frequency in a naturalistic clinical population initiating treatment with donepezil in Canada. By using subjective measurements of symptom changes and QoL, we also wanted to characterize the clinical benefits of a 12-week treatment period with donepezil. As a whole, this study should help translating the results of donepezil treatment on standard measurements into more clinically meaningful observations, and allow generalizing results onto a representative sample of population commonly found in the clinical practice.

METHODS

This 12-week observational, open label, multi-center and flexible-dose study was conducted on a sample of Canadian subjects with a diagnosis of mild-to-moderate AD, with or without other etiologies of dementia. Primary care physicians from across several cities in Canada were recruited as investigators, selected on the basis of their experience with dementia patients. The inclusion/exclusion criteria, as well as use of clinical scales and questionnaires were limited to a minimum in order to be easily incorporated into the usual clinical practice of the participating investigators.

Patients

Patients were enrolled on the basis of a diagnosis of probable AD, following the DSM-IV-TR criteria. This diagnosis may or may not be associated with other forms of dementia (mixed dementia). Severity had to be limited to the mild-to-moderate range, as reflected by MMSE scores between 10 and 26. Subjects had to be at least 50 years of age and were required to have a minimum contact with their respective caregiver for a minimum of two hours per day, during at least two days per week.

Patients were excluded from the study if their condition or drug intake met any contraindication specified in the donepezil product monograph. Subjects not able to comply with the protocol and its study period were also ruled out. Patients having already undertaken pharmaceutical treatments against dementia 30 days, or 5 half-lives, prior to the start of the current study were excluded, as well as those participating in another study.

Design

This was a 12-week, open-label, multicenter trial in which all subjects were treated with donepezil as per the product monograph. Protocol and informed consent have been reviewed and approved by Independent Ethic Committees from every participating center. Written consent was obtained in all cases from both participating patients and caregivers.

All subjects underwent a screening/Baseline interview during which medical history, comorbidities, use of concomitant medication and demographic data were recorded; diagnosis and inclusion/exclusion criteria were also verified. Treatment was initiated with 5mg/day intakes for six weeks before increasing to 10mg daily. Dosing was thereafter flexible, based on investigators' clinical judgment. Subjects were evaluated, at baseline and after 12 weeks of treatment, through the use of four clinical scales: the TOPS checklist (Rockwood et al., 2006) as the primary outcome and the Mini-Mental Status Examination (MMSE), the Quality of Life for Alzheimer's Disease (QoL-AD), and the European Questionnaire for Quality of Life (EQ-5D) as secondary outcomes. Subjects choosing to discontinue before Week 12 were invited for an additional visit before treatment withdrawal in order to complete the clinical scales.

Efficacy, tolerability, and safety data

The "Top Symptoms Checklist" (TOPS) was developed by Rockwood et al. (2006) to pinpoint treatment-induced symptomatic changes in AD, which are not always detected by traditional or standardized scales. It includes 21 characteristic AD symptoms to be rated by the investigator (See Table 1). At baseline, severity for each symptom is scored on a 7-point scale ranging from 1 (No symptom) to 7 (Very severe symptom). At Week 12, each symptom is scored again, but in regards to change from baseline using the following categories: 1) No symptom; 2) Emergence or increase of symptom; 3) Stable symptom; 4) Decrease or cessation of symptom. Given that improvement or stabilization of symptoms may be considered as a treatment success in a degenerative disease such as AD, these four post-treatment categories were re-coded into dichotomized scores of "Worsening" (category 2) on the one hand, and "Improvement or Stabilization" (category 1, 3 or 4) on the other.

The “Mini Mental Status Examination” (MMSE) scale (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) is a widely used measure of general cognitive functioning, summarily exploring memory, attention, language and visuo-spatial abilities. Total scores range from 0 to 30, with higher scores reflecting better performances. MMSE was used both as an inclusion criterion, and to objectively quantify cognitive symptom changes between baseline and Week 12.

The “Quality of Life in AD” (QoL-AD) questionnaire (Logsdon et al., 1999) is a standardized measure for individuals with dementia, based on patient and caregiver inputs. It uses simple, straightforward language and responses, which include assessment of the individual's relationships with friends and family, concerns about finances, physical condition, mood, and an overall assessment of life quality. The questionnaire consists of 13 items rated on a four-point scale, with 1 being poor and 4 being excellent. Total scores range from 13 to 52. QoL-AD was administered at baseline and Week 12. Caregivers completed the questionnaire about their patients' QoL, while patients completed it in an interview format with the investigator. Separate scores were obtained from both subjects and caregivers. Then, as recommended by others (Thorgrimsen et al., 2003), these two scores were combined into a single one, with subjects' responses weighing twice as much as caregivers'. This combined score was used for the statistical analyses.

The “European Questionnaire for Quality of Life” (EQ-5D) is different from the QoL-AD questionnaire in that it is not a disease specific scale. It was developed and validated with multiple chronic diseases and defines a generic cardinal index of health divided into five domains: Mobility, Self-care, Usual activities, Pain/discomfort, and Anxiety/depression. Each dimension is scored on a 3-point scale. This yields 243 potential combinations of health profiles that can be converted into utility values. A utility score of -0.59 represents the worst imaginable health state, whereas a score of 1 reflects

perfect health. The EQ-5D also includes a visual analogue scale (VAS) of overall health on which subjects or caregivers can simply point and approximate scores on a scale of 0 (worst health state) to 100 (perfect health). EQ-5D was found to have the best measurement properties in AD when administered to caregivers (Ankri et al., 2003; Naglie et al., 2006). The questionnaire was therefore completed by caregivers in the current study, both at baseline and at Week 12.

Concomitant disease information was collected at baseline and summarized by body system (Cardiovascular, digestive, ...). A subject was counted only once for a body system, irrespective of the number of diseases within that body system. On the other hand, the “number of concomitant disease” may be greater than one if they involve different body systems. Concomitant medication use was also obtained at baseline and Week 12, and divided into categories (analgesics, antihypertensive, ...).

Safety evaluations included the recording and monitoring throughout the study of all adverse events (AEs) or serious adverse events (SAEs) having occurred after the start of treatment. For each subject, the maximal dose of donepezil used between the 6th and 12th week, as well as the number of weeks on this dose were recorded. The overall tolerability of donepezil was also rated in each subject at Week 12, using a 5 item scale (very good to poor), based on AE occurrence. Compliance to treatment, defined as the willingness to follow the prescribed course of the treatment, was categorized and recorded as higher or lower than 80% of drug intake over the course of 12 weeks. Descriptive statistics were obtained for each of these safety and compliance variables.

Analyses

Statistical analyses on the efficacy variables were performed on the full analysis set (FAS), which consists of all subjects who received at least one

dose of the study treatment with a baseline and a post-baseline assessment. Analyses were also performed separately on two separate FAS subsamples including patients with “AD-only” and those presenting a “Mixed Dementia”. The latter was composed of patients presenting AD with any other etiology of dementia (Vascular, Lewy Body, Parkinson, Frontotemporal, other). The Safety analysis set consisted of all subjects receiving at least one dose of the study treatment. Missing values were not imputed in any analysis.

At baseline, descriptive statistics were obtained for both primary and secondary outcomes, for the whole FAS as well as for both subsamples (AD only & Mixed dementia). At Week 12 inferential statistics were conducted on the re-coded TOPS co-primary endpoints. Symptoms had to occur in at least 10% of the whole FAS sample to be included in the analyses. Non-parametric binomial tests of proportions were used on each symptom to determine if the Improved/Stabilized subjects at Week 12 were more numerous than those having Worsened. Holms multiplicity adjustment (Stepdown Bonferroni) was applied to control for multiple comparisons. Contrasts between the AD-only and Mixed Dementia subgroups were also performed for each TOPS co-primary endpoints by using Chi-square non-parametric analyses at Baseline and at Week 12.

Changes from baseline to Week 12 in the MMSE, QoL-AD and EQ-5D scores were analysed with paired t-tests on the whole FAS, as well as on each subgroup separately. For each of the five EQ-5D domains, the proportion of subjects reporting “Any Problem” was compared between baseline and Week 12 by using McNemar’s test. Relationship between MMSE and QoL-AD changes from baseline was assessed with a Pearson’s correlational analysis. A Spearman rank-order correlation analysis was also performed on the whole FAS to verify the relationship between the QoL-AD changes from baseline and the number of treatment-emergent adverse events.

RESULTS

Subject Features

A total of 542 patients were screened and 370 were assigned to treatment. Their disposition and sociodemographic features at baseline are shown in Tables 2 and 3. Missing data were reported for 48 of these subject, so that efficacy and tolerability analyses were performed on 322 participants. Throughout the total study duration, 304 (82.2%) of all participants completed the 12-week of treatment, while 66 subjects (17.8%) discontinued. Most of these participants (9.5%) were ruled out for reasons not related to the study drug, while less than half (7.3%) of the dropout rate was due to treatment-related adverse events. Table 3 presents the details of these withdrawals.

Among the whole sample, a number of 227 (70%) had a clinical diagnosis of AD only. Other clinical forms of dementia were nonetheless present, together with AD, in 95 participants (30% of the total sample) assigned to the Mixed Dementia subgroup. In the latter, vascular dementia was found to be the most common form of dementia associated with AD, numbering 77 subjects (23.9%) of the sample, followed by dementia with Lewy Body, Parkinson's disease or other which together accounted for 5.6% of all cases.

Aside from the diagnosis of dementia, most subjects had one or more types of comorbid conditions, and only 11.2% were without other affection. The most common concomitant body system disease was of the cardiovascular (71.4% of sample) and endocrine (30.4%) types. Table 4a shows a much lower prevalence of all the other concomitant conditions ranging in the 18 to 19% for the genitourinary, respiratory and neurological disturbances, and 7 to 11% for the psychiatric, blood, and digestive conditions. These clinical conditions were also found to be associated with multiple categories of medication, all presented in Table 4c. Anti-hypertensives were taken by 64.2% of all participants, followed by anxiolytic/hypnotic drugs in 22.5%

and anti-depressants in 20.6%. Analgesics/narcotics were taken by 17.6% of the sample.

Efficacy results

TOPS checklist – Figure 1 shows symptom frequencies for the AD and Mixed Dementia subgroups. As previously described in AD (Rockwood et al., 2007), cognitive deficits were the most prominent in both subgroups, in comparison with functional and behavioral disabilities. In the overall sample, deficits in remembering were the most frequently reported (95% of subjects), followed by temporal orientation (84%), insight (81%), attention (80%) and judgment (77%). This cognitive pattern was generally the same for each subgroup, although deficits in temporal orientation, judgment and aphasia were more frequently reported in Mixed Dementia than in AD ($p < .05$). Mixed dementia patients were also proportionally more affected than AD patients on most functional symptoms ($p < .05$). For both subgroups however, primary functions such as hygiene and dressing were less frequently reported than the more complex ones such as leisure and domestic activities. Behavioral deficits remained similarly distributed between both subgroups.

The binomial tests performed at week 12 between the proportion of patients showing a worsening on the one hand, and those showing improvement or stabilization on the other hand, revealed a statistical difference ($p < 0.001$) on each symptom, for both AD and Mixed Dementia subgroups. In this overall sample, the symptom most frequently reported as improved or stabilised was telephoning (92% of subjects), while the least frequently reported was Mood (83%). No difference in treatment benefits was observed between the two subgroups, with the exception of Attention deficits and Dressing disturbances, which were found to be greater in AD-only participants (see Figure 2). The lowest proportion of improvement or stabilization was observed for Dressing in the Mixed Dementia subgroup (79%). In other

words, every symptom was found to have improved or stabilised in at least 79% of participants of either subgroup.

MMSE – Using the whole FAS, significant improvement ($p < 0.001$) was observed on the MMSE total scores, with a mean difference of 1.1 point from baseline to week 12. In the AD-only and Mixed Dementia subgroups, these statistically significant ($p < 0.01$) differences were of 1.1 and 0.9 respectively. Summaries are presented in table 5.

QoL-AD – At baseline, combined QoL-AD total scores were significantly lower for the Mixed Dementia group than they were for AD-only subjects ($p < .001$). However, a general improvement at week 12 was observed in both AD-only ($p < .001$) and Mixed Dementia ($p < .01$) subgroups, with changes in magnitude of 1.4 and 1.2 respectively. Table 5 summarises all data related to the QoL-AD scale. Data obtained separately from the patient and caregiver revealed that the former consistently reported greater changes from baseline ($p < .05$) than did caregivers, whether we consider all subjects combined (patients 1.8; caregivers 0.9), the AD-only subgroup (patients 1.9; 1.1) or the Mixed Dementia subgroup (patients 1.6; caregivers 0.5).

Correlational analyses between QoL-AD and MMSE changes from baseline revealed significant, although very low coefficients, whether we consider the overall sample ($r = 0.35$), the AD Only subgroup ($r = 0.32$) or the Mixed Dementia subgroup ($r = 0.42$). QoL-AD changes from baseline did not correlate significantly with the number of treatment-emergent AEs. This was the case for the overall sample ($r = -0.15$) as well as for AD Only ($r = -0.15$) and Mixed Dementia subgroups ($r = -0.17$).

EQ-5D – From baseline to week 12, there was an improvement of 0.013 points ($p < 0.05$) in EQ-5D utility scores for the overall sample. Within key subgroups however, AD-only subjects were the only ones showing

statistically significant improvements ($p < 0.01$). There was no change from baseline in the Mixed Dementia subgroup (See Table 5). The same profiles were also observed in the EQ-5D Visual Analogue Scale, with a significant improvement of 3.1 point in the overall sample ($p < 0.001$), and 3.8 point in the AD-only subjects ($p < 0.001$), but a non-significant change of 1.4 in the Mixed Dementia subgroup. Of note were the statistically significant improvements in the anxiety/depression dimension of the EQ-5D for all subjects ($p < 0.05$) as well as the AD-only subgroup ($p < 0.005$), reflecting a decrease of anxiety/depression severity over 12 weeks among these subjects. Mobility, self-care, usual activities and pain/discomfort were not statistically different from baseline scores. Table 5 summarises baseline and week 12 results on the EQ-5D questionnaire scores. Table 7 breaks down each Domain score on the EQ-5D between baseline and week 12.

Safety Results

Treatment compliance was respected for most subjects (93.5%) as they followed the prescribed course of treatment more than 80% of the time throughout the study period. The most prevalent maximal dose reached was 10 mg/day for 52% of the sample, and 5 mg/day for another 33.0%. The residual 15% corresponds to those receiving 2.5mg as per physician judgment. Donepezil appeared to be well tolerated among participants, as tolerability results varied from good to very good for the majority of subjects (84.7%). Patients with AD-only showed a slightly better tolerance for donepezil than did the Mixed Dementia subgroup, with respective rates of 87.3% versus 79%.

In respect to adverse events during the study period, 266 subjects (71.9%) of the sample remained symptom-free. A total of 104 subjects (28.1%) experienced treatment-emergent adverse events, of which 63 (17%) were judged to be treatment-related. The most common treatment-related AEs by system organ class were gastrointestinal disorders (8.9%), nervous system

disorders (6.2%), and psychiatric disorders (4.9%). More specifically, treatment-related AEs included nausea (5.4%), headache (3.0%), diarrhea (2.7%), vomiting (2.4%), and insomnia (1.6%). Such AEs correspond to those mentioned in the product monograph. Table 6 summarises these tolerability results.

DISCUSSION

This Canadian observational study was centered on current clinical practices regarding the use of donepezil in AD with or without other etiologies of dementia. The sample was stratified into AD-only and Mixed Dementia. Symptom changes and patient well-being were assessed with ecological tools such as the TOPS checklist, QoL-AD and EQ-5D. Relationships were explored with the MMSE and adverse events during treatment.

At baseline, different patterns of symptoms were observed between AD-only and Mixed Dementia, the latter showing higher rates of cognitive and functional symptoms on the TOPS checklist. Although the Mixed Dementia subgroup includes mostly Vascular Dementia, there were also cases of Dementia with Lewy Body, Parkinson's Dementia, and Frontotemporal Dementia, all known to present numerous functional and neuropsychiatric conditions (Lyketsos et al., 2002; Stavitsky et al, 2006). This could therefore explain the observed difference of symptoms between patients with AD-only and those with Mixed Dementia. During treatment however, improvement or stabilization was observed across all measured symptoms, whether patients presented a diagnosis of AD-only or Mixed Dementia. Such improvements on the TOPS checklist are consistent with findings by Rockwood et al. (2006) showing that donepezil favored at least 80% of patients on all measured symptoms on the TOPS checklist. Contrary to the latter however, treatment causality cannot directly be established because our study lacks a placebo-controlled group.

Along with subjective impressions of improvement or stabilization following treatment on the TOPS checklist, MMSE scores significantly improved across the 12 weeks in both AD-only and Mixed Dementia subgroups. Although donepezil yielded improvements of only one point, such changes compared with those of other open-label trials using MMSE and conducted on patients with comorbidities and concomitant medications (Boada-Rovira et al., 2004; Relkin et al., 2003), as well as with findings from previous randomized double-blind trials on AD subjects (Gauthier et al., 2002; Hartz et al., 2012; Holmes et al., 2004; Jones et al., 2009; Rogers et al., 1996 & 1998; Rosenblatt, Gao, Mackell & Richardson, 2010). As such, our study not only replicates previous findings on this standardized cognitive scale, but also reveals that clinicians can clearly qualify the symptom changes following a 12-week treatment with donepezil as being substantial.

One may suggest that the subjective impression on the TOPS checklist might be influenced by the clinician's perception of patient performances on the MMSE. The latter is limited to cognitive performances however, whereas the TOPS checklist covers multiple symptoms that are not be measured with the MMSE, such as daily activities or psychiatric conditions, which were also found to have improved or stabilized during treatment. As such, the TOPS checklist seems to complement the use of the MMSE by helping to translate changes on a standardized scale into clinically meaningful concepts.

QoL measurements also provide further insight into the subjective appreciation of donepezil treatment. Our study showed for the first time a significant improvement of QoL following a treatment with a ChEI, using the QoL-AD questionnaire. At baseline, patients with Mixed Dementia showed lower scores than those with AD only, but significant improvements occurred in both subgroups after 12 week of treatment. In this scale, patient scores were generally higher than caregiver scores, a discrepancy that has consistently been reported in the literature (Karlavish et al., 2008; Vogel,

Mortensen, Hasselbalch, Andersen, & Waldemar, 2006). Actually, impairments in self-awareness have often been blamed for the elevated patient scores (Hurt et al., 2010; Ready & Ott, 2003; Vogel et al., 2006), but the bias might also come from caregivers' unrealistic expectations toward treatment that has been described by some authors (Naglie et al., 2006; Novella et al., 2001). This is why a combined score, such as the one used in the current study, is usually reported to be a more realistic estimate than each score taken separately (Logsdon et al., 1999).

In line with improvements on the QOL-AD questionnaire, statistical gains were also observed on the EQ-5D utility index, but only for the AD-only subgroup. Results for the Mixed Dementia patients remained unchanged. In the latter subgroup, the lower sample size may have reduced the statistical power and could explain the lack of statistical significance. Alternatively, it is possible that treatment could have a positive impact on AD only in respect to the utility index. This is concordant with previous findings in regards to the significant impact of donepezil on the socioeconomic burden of AD (Geldmacher, Provenzano, McRae, Mastey & Ieni, 2003; Hartz et al., 2012). In this respect, cost-effectiveness of donepezil has been studied recently in Germany, using the EQ-5D in treated and untreated AD patients (Hartz et al., 2012). Using the caregiver perspective such as in the current study, these authors concluded that donepezil represented a cost-effective solution, with savings averaging € 7,007 per patient, and € 9,893 from the whole societal standpoint.

When taking into account each dimension of the EQ-5D, significant improvement was only observed for the anxiety-depression subdomain, and this was noted only for AD patients. Depressive symptoms have been found to be the best predictor of QoL in AD (Naglie et al., 2011), and our results regarding the EQ-5D anxiety-depression subdomain are concordant with such findings.

Interestingly, we have found modest but significant relationships between changes in QoL-AD and MMSE scores over the treatment period. These results may at first glance appear discordant with those of previous studies reporting no such link between cognition and QoL (Hoe, Katona, Orrell, & Livingston, 2007; Logsdon et al., 1999; Naglie et al., 2006 & 2011). In these studies however, no effort was made to measure changes over time, which leads us to wonder if donepezil treatment itself can explain the positive correlation observed between QoL and cognition. Moreover, our initial hypotheses predicted that a greater presence of adverse events (AEs) following treatment would negatively impact QoL ratings, but no such correlation was found between QoL-AD scores and the number of AEs in either group. It could be that unpleasant side effects were not considered bothersome, as long as general well-being, activities of daily living and functionality were retained or improved.

Finally, compliance to treatment was excellent throughout the trial period, and donepezil was well tolerated across study groups despite the high rates of comorbidities and concomitant medications. Adverse events were also relatively minor and infrequent in this study, which is consistent with the known safety profile of donepezil as well as findings from other studies (Boada-Rovira et al., 2006; Carrasco, Agüera, Gil, Morinigo, & Leon, 2011; Doody et al., 2010 & 2012; Relkin et al., 2003; Rogers et al., 1996 & 1998; Takeda et al., 2005). Furthermore, only 7.3% of our total sample discontinued treatment due to adverse events, which parallels findings from both placebo-controlled trials (6.6% for Rogers et al., 1998; 11% for Tariot et al., 2001) and post-marketing open-label studies (5% for Relkin et al., 2003; 6.2% for Boada Rovira et al., 2004; 8.3% for Rosenblatt et al., 2010).

Together, these results confirm that the use of donepezil in conjunction with other medications can safely be prescribed to patients suffering from

comorbid dementia or medical illnesses in everyday routine and clinical practice. Moreover, in comparison with traditional clinical trials on the ChEIs, the ecological approach used in the current study was able to detect substantial changes during a 12-week treatment period with donepezil, from the subjective perspective of clinicians, caregivers and patients. Such an ecological approach would certainly be of interest in the future, for any clinical trials aiming at better describing the impact of ChEI treatments using meaningful measures for clinicians, caregivers, and patients themselves.

REFERENCES

- Ankri, J., Beaufile, B., Novella, J.L., Morrone, I., Guillemin, F., Jolly, D., . . . Blanchard, F. (2003). Use of the EQ-5D among patients suffering from dementia. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56(11), 1055-1063.
- Boada-Rovira, M., Brodaty, H., Cras, P., Baloyannis, S., Emre, M., Zhang, R., & Bahra, R. (2004). Efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a global, multinational, clinical experience study. *Drugs & Aging*, 21(1), 43-53.
- Burns, A., Jacoby, R., & Levy, R. . (1990). Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. III: Disorders of mood. *British Journal of Psychiatry*, 157, 107-118.
- Carrasco, M.M., Agüera, L., Gil, P., Moríñigo, A., & Leon, T. (2011). Safety and Effectiveness of Donepezil on Behavioral Symptoms in Patients With Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 25(4), 333-340.
- Doody, R.S., Ferris, S., Salloway, S., Sun, Y., Goldman, R., Xu, Y., . . . Murthy, A.K. (2010). Safety and Tolerability of Donepezil in Mild Cognitive Impairment: Open-Label Extension Study. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 25(2), 155-159.
- Doody, R.S., Geldmacher, D.S., Farlow, M.R., Sun, Y., Moline, M., & Mackell, J. . (2012). Efficacy and Safety of Donepezil 23 mg versus Donepezil 10 mg for Moderate-to-Severe

- Alzheimer's Disease: A Subgroup Analysis in Patients Already Taking or Not Taking Concomitant Memantine. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 33(2), 164-173.
- Doody, R.S., Geldmacher, D.S., Gordon, B., Perdomo, C.A., & Pratt, R.D. (2001). Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58(3), 427-433.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). Mini-mental State, A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Gauthier, S., Feldman, H., Hecker, J., Vellas, B., Emir, B., & Subbiah, P. (2002). Functional, Cognitive and Behavioral Effects of Donepezil in Patients with Moderate Alzheimer's Disease. *Current Medical Research and Opinion*, 18(6), 347-354.
- Geldmacher, D.S., Provenzano, G., McRae, T., Mastey, V., & Ieni, J.R. (2003). Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(7), 937-944.
- Gill, S.S., Bronskill, S.E., Mamdani, M., Sykora, K., Li, P., Shulman, K.I. & Rochon, P.A. (2004). Representation of patients with dementia in clinical trials of donepezil. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 11(2), 274-285.
- Hartz, S., Getsios, D., Tao, S., Blume, S., & MacLaine, G. (2012). Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation. *BMC Neurology*, 12(2). doi: 10.1186/1471-2377-12-2
- Hoe, J., Katona, C., Orrell, M., & Livingston, G. (2007). Quality of life in dementia: care recipient and caregiver perceptions of quality of life in dementia: the LASER-AD study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(10), 1031-1036.
- Holmes, C., Wilkinson, D., Dean, C., Vethanayagam, S., Olivieri, S., Langley, A., . . . Damms, J. (2004). The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology*, 63, 214-219.

- Hurt, C.S., Banerjee, S., Tunnard, C., Whitehead, D.L., Tsolaki, M., Mecocci, P., . . . Lovestone, S. (2010). Insight, cognition and quality of life in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(3), 331-336.
- Jones, R.W., Schwam, E., Wilkinson, D., Waldemar, G., Feldman, H.H., Zhang, R., . . . Schindler, R. (2009). Rates of cognitive change in Alzheimer disease: Observations across a decade of placebo-controlled clinical trials with donepezil. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 23(4), 357-364.
- Kaduszkiewicz, H., Zimmermann, T., Beck-Bornholdt, H.P., & Van den Bussche, H. . (2005). Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *British Medical Journal*, 331, 321-327.
- Karlawish, J.H., Zbrozek, A., Kinoshian, B., Gregory, A., Ferguson, A., Low, D.V., & Glick, H.A. (2008). Caregivers' assessments of preference-based quality of life in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia*, 4(3), 203-211.
- Kiresuk, T.J., & Sherman, R.E. (1968). Goal attainment scaling: A general method for evaluating comprehensive community mental health programs. *Community Mental Health Journal*, 4(6), 443-453.
- Lawton, M.P. . (1994). Quality of life in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 8(3), 138-150.
- Logsdon, R.G., Gibbons, L.E., McCurry, S.M., & Terri, L. (1999). Quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports. *Mental Health and Aging*, 5, 21-32.
- Logsdon, R.G., Gibbons, L.E., McCurry, S.M., & Terri, L. . (2002). Assessing Quality of Life in Older Adults with Cognitive Impairment. *Psychosomatic Medicine*, 64, 510-519.
- Lyketsos, C.G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A.L., Breitner, J., & DeKosky, S. . (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *Journal of the American Medical Association*, 288(12), 1475-1483.

- Mohs, R.C., Doody, R.S., Morris, J.C., Ieni, J.R., Rogers, S.L., Perdomo, C.A., & Pratt, R.D. . (2001). A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology*, 57(3), 481-488.
- Molnar, F.J., Man-Son-Hing, M., & Fergusson, D. (2009). Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57, 536-546.
- Naglie, G., Hogan, D.B., Krahn, M., Beattie, B.L., Black, S.E., Macknight, C., . . . Tomlinson, G. (2011). Predictors of patient self-ratings of quality of life in Alzheimer disease: cross-sectional results from the Canadian Alzheimer's Disease Quality of Life Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(10), 881-890.
- Naglie, G., Hogan, D.B., Krahn, M., Black, S.E., Beattie, B.L., Patterson, C., . . . Tomlinson, G. (2011). Predictors of family caregiver ratings of patient quality of life in Alzheimer disease: cross-sectional results from the Canadian Alzheimer's Disease Quality of Life Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(10), 891-901.
- Naglie, G., Tomlinson, G., Tansey, C., Irvine, J., Ritvo, P., Black, S.E., . . . Krahn, M. (2006). Utility-based quality of life measures in Alzheimer's disease. *Quality of Life Research*, 15, 631-643.
- Novella, J.L., Jochum, C., Jolly, D., Morrone, I., Ankri, J., Bureau, F., & Blanchard, F. (2001). Agreement between patients' and proxies' reports of quality of life in Alzheimer's disease. *Quality of Life Research*, 10(5), 443-452.
- Ready, R.E., & Ott, B.R. (2003). Quality of Life measures for dementia. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1(11). doi: 10.1186/1477-7525-1-11
- Relkin, N.R., Reichman, W.E., Orazem, J., & McRae, T. . (2003). A large, community-based, open-label trial of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16, 15-24.
- Riepe, M.W., Mittendorf, T., Förstl, H., Förstl, L., Haupt, M., Leidl, R., . . . von der Schulenburg, M.G. (2009). Quality of life as an outcome in Alzheimer's disease and

other dementias - obstacles and goals. *BMC Neurology*, 9(47). doi: 10.1186/1471-2377-9-47

Rockwood, K. (2010). An Individualized Approach to Tracking and Treating Alzheimer's Disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 88(4), 446-449.

Rockwood, K., Black, S.E., Bedard, M.A., Tran, T., & Lussier, I. . (2007). Specific symptomatic changes following donépétil treatment of Alzheimer's disease: a multi-centre, primary care, open-label study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 312-319.

Rockwood, K., Black, S.E., Robillard, A., & Lussier, I. . (2004). Potential treatment effects of donepezil not detected in clinical trials. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(10), 954-960.

Rockwood, K., Fay, S., Song, X., MacKnight, C., & Gorman, M. (2006). Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*, 174(8), 1099-1105.

Rockwood, K., Graham, J.E., & Fay, S. (2002). Goal setting and attainment in Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73, 500-507.

Rogers, S.L., Doody, R.S., Mohs, R.C., & Friedhoff, L.T. (1998). Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of Internal Medicine* 158, 1021-1031.

Rogers, S.L., Farlow, M.R., Doody, R.S., Mohs, R., & Friedhoff, L.T. (1998). A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50(1), 136-145.

Rogers, S.L., & Friedhoff, L.T. (1996). The Efficacy and Safety of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease: Results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 7(6), 293-303.

- Rogers, S.L., & Friedhoff, L.T. (1998). Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicenter open label extension study. *European Neuropsychopharmacology*, 8(1), 67-75.
- Rosenblatt, A., Gao, J., Mackell, J., & Richardson, S. (2010). Efficacy and Safety of Donepezil in Patients With Alzheimer's Disease in Assisted Living Facilities. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 25(6), 483-489.
- Stavitsky, K., Brickman, A.M., Scarmeas, N., Torgan, R.L., Tang, M.X., Albert, M., . . . Stern, Y. (2006). The progression of cognition, psychiatric symptoms and functional abilities in dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 63(10), 1450-1456.
- Takeda, A., Loveman, E., Clegg, A., Kirby, J. , Picot, J., Payne, E., & Green, C. (2005). A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(1), 17-28.
- Tariot, P.N., Cummings, J.L., Katz, I.R., Mintzer, J., Perdomo, C.A., Schwam, E.M., & Whalen, E. (2001). A Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49, 1590-1599.
- Thorgrimsen, L., Selwood, A., Spector, A., Royan, L., de Madariaga-Lopez, M., Woods, R.T., & Orrell, M. . (2003). Whose Quality of Life is it anyway? The validity and reliability of the Quality of Life-Alzheimer's Disease Scale. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 17(4), 201-208.
- Vogel, A., Mortensen, E.L., Hasselbalch, S.G., Andersen, B.B., & Waldemar, G. (2006). Patient versus informant reported quality of life in the earliest phases of Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(12), 1132-1138.

- Winblad, B., Engedal, K., Soininen, H., Verhey, F., Waldemar, G., Wimo, A., . . . Subbiah, P. (2001). A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donépézil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*, 57, 489-495.
- Winblad, B., Wimo, A., Engedal, K., Soininen, H., Verhey, F., Waldemar, G., . . . Schindler, R. (2006). 3-Year Study of Donepezil Therapy in Alzheimer's Disease: Effects of Early and Continuous Therapy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(5-6), 353-363.
- Wlodarczyk, J.H., Brodaty, H., & Hawthorne, G. . (2004). The relationship between quality of life, Mini-Mental State Examination, and the Instrumental Activities of Daily Living in patients with Alzheimer's disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 39(1), 25-33.

CONFLICT OF INTEREST AND DISCLOSURE STATEMENT

Mark Chebi is a PhD student without conflicts of interest to declare. Marc-André Bédard received consultant fees for advising on this study. The two of them were not paid to write the manuscript. Isabelle Defoy, Isabelle Lussier, and Thang Tran were all employees of Pfizer Canada at the time of this research trial.

ACKNOWLEDGEMENTS

Marc-Andre Bedard receives financial support from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). This study was sponsored by Pfizer Canada Inc.

Table 1. The TOPS symptoms checklist

Manifestation	Example
1.Cognitive activation	Patient's level of alertness; being 'present', 'in tune', being 'themselves'
2.Attention	Ability to keep attention focused (e.g. follow a TV program)
3.Repetitiveness	Repetition of questions over and over
4.Remembering	Remembering new information (e.g. name of new neighbor); the purpose of an activity (e.g. going to the store to buy milk); remembering to turn off tap/stove or that water is boiling for tea
5.Temporal orientation	Knowing what time, day, year it is
6.Aphasia	Language difficulties (e.g. word finding)
7.Spatial orientation	Knowing where he/she is at a given point in time; ability to follow an itinerary without getting lost
8.Judgement	Knowing what to do in a difficult or unexpected situation (e.g. salesperson at the door)
9.Insight	Awareness of condition
10.Leisure	Playing cards; knitting; writing a card or letter Fetching the mail; getting the newspaper; taking out the garbage; vacuuming; preparing meals or snacks
11.Domestic activities	Grooming; concerned about appearance; cleanliness
12.Hygiene	Knowing how to dress/undress; what to wear (e.g. appropriate clothes for winter vs summer); when to change clothing
13.Dressing	Making use of the telephone
14.Telephoning	Psychomotor hyperactivity; restlessness (e.g. hand wringing, pressured pacing, etc.)
15.Agitation	Depression; emotional lability; irritability
16.Mood	Anxiousness; nervousness; fear of the future
17.Anxiety	Delusions involving ideas of influence and reference, jealousy, paranoia, fears, persecution, suspiciousness, grandiosity
18.Delusions	Withdrawal; lack of interest and motivation
19.Apathy	Overall feeling of burden and stress of the caregiver; time spent at caring for the patient
20.Caregiver	Global impression of severity of dementia of patients; global clinical impression of change
21.Severity	

* Taken from Rockwood et al, 2006

Table 2. Sample disposition

Assigned to treatment	370 (100%)
Missing data	48 (13%)
Included in the analyses	322 (87%)
Withdrawals	66 (18%)
Reasons for withdrawals:	
AE related to study drug	27 (7%)
AE unrelated to study drug	3 (0.8%)
Death related to study drug	0 (0%)
Death unrelated to study drug	4 (1%)
No longer willing to participate	17 (5%)
Other reasons	15 (4%)
Study Completed	304 (82%)

Table 3. Sociodemographic data at baseline

Gender	
Number of males	172 (47%)
Number of females	198 (54%)
Age in years	
Mean (\pm SD)	81.1 (7.5)
Education in years	
Mean (\pm SD)	9.5 (3.5)
Caregiver relationship	
Family	282 (76%)
Professional help	76 (21%)
Other	12 (3%)

Table 4. Associated conditions at baseline

A. Concomitant body diseases*		Patients (n = 370)
Cardiovascular		71.4%
Endocrine		30.4%
Genitourinary		19.3%
Respiratory		18.3%
Neurological		18.0%
Psychiatric		11.2%
Blood		9.3%
Digestive		6.5%
Other**		19.9%
B. Number of concomitant body disease*		
No concomitant disease		11.4%
One concomitant disease		19.0%
Two concomitant diseases		22.3%
Three concomitant diseases		21.7%
Four concomitant diseases		13.9%
More than four concomitant diseases		11.7%
C. Concomitant drug treatments*		
Antihypertensive		64.2%
Anxiolytic/Hypnotic		22.5%
Antidepressant		20.6%
Analgesic/Narcotic		17.6%
Nonsteroidal Anti-Inflammatory		11.1%
Antipsychotic		9.5%
Antispasmodic		2.7%
Antiepileptic		2.7%
Other***		5.1%

* Subjects may be assigned to one or more categories

** Not related to a specific system

*** Antiemetic, Antiparkinsonian, Antihistamine, Anesthetic

Table 5. Summary of results on MMSE, QoL-AD and EQ-5D following 12 weeks of treatment

Scale	Subgroups	Baseline	Week 12	Change from baseline	p-value
MMSE*					
	All Subjects	21.3 (3.99)	22.5 (4.27)	1.1 (2.75)	<0.001
	AD-only	21.9 (3.89)	23.1 (3.89)	1.2 (2.67)	<0.001
	Mixed Dementia	20.3 (4.48)	21.2 (4.84)	0.9 (2.95)	<0.01
QoL-AD**					
	<u>Total Score</u>				
	All Subjects	33.3 (6.3)	34.7 (6.8)	1.4 (3.4)	<0.001
	AD-only	34.1 (6.4)	35.6 (6.9)	1.4 (3.4)	<0.001
	Mixed Dementia	31.4 (5.8)	32.5 (5.3)	1.2 (3.19)	<0.01
EQ-5D**					
	<u>Utility scores</u>				
	All Subjects	0.728 (0.18)	0.742 (0.16)	0.013	<0.05
	AD-only	0.749 (0.18)	0.769 (0.16)	0.02	<0.05
	Mixed Dementia	0.678 (0.18)	0.677 (0.17)	-0.001	>0.05
	<u>Visual Analogue Scale</u>				
	All Subjects	62.2 (16.75)	65.3 (16.81)	3.1	<0.001
	AD-only	62.9 (16.81)	66.6 (16.46)	3.8	<0.001
	Mixed Dementia	60.7 (16.22)	62.1 (17.28)	1.4	>0.05
* Higher values correspond to higher cognitive functioning					
** Higher values correspond to better quality of life					

Table 6. Most common treatment-related adverse events by system class

Adverse events by system organ class*	Patients (n = 370)
Gastrointestinal disorders	8.9%
Nervous system disorders	6.2%
Psychiatric disorders	4.9%
General disorders	2.7%
Metabolism and nutrition disorders	1.9%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1.1%
Other	1.9%
* Subjects may have one or more adverse events	

Table 7. Summary of results on EQ-5D subdomains following 12 weeks of treatment, using McNemar's test for paired proportions

Subdomains	Subgroups	Problem at Baseline	Problem at week 12	Change from baseline	p-value
Mobility					
	All Subjects	148	147	-1	>0.05
	AD-only	90	88	-2	>0.05
	Mixed Demen	58	59	1	>0.05
Self-Care					
	All Subjects	148	140	-8	>0.05
	AD-only	94	88	-6	>0.05
	Mixed Demen	54	52	-2	>0.05
Usual Activities					
	All Subjects	205	203	-2	>0.05
	AD-only	135	129	-6	>0.05
	Mixed Demen	70	74	4	>0.05
Pain/Discomfort					
	All Subjects	163	162	-1	>0.05
	AD-only	108	107	-1	>0.05
	Mixed Demen	55	55	0	>0.05
Anxiety/Depression					
	All Subjects	198	179	-19	<0.05
	AD-only	138	119	-19	<0.001
	Mixed Demen	60	60	0	>0.05
All subjects = 322, AD-only = 227, Mixed Dementia = 95					

Figure 1. Percentage of subjects presenting cognitive, functional and behavioral deficits at baseline on TOPS checklist

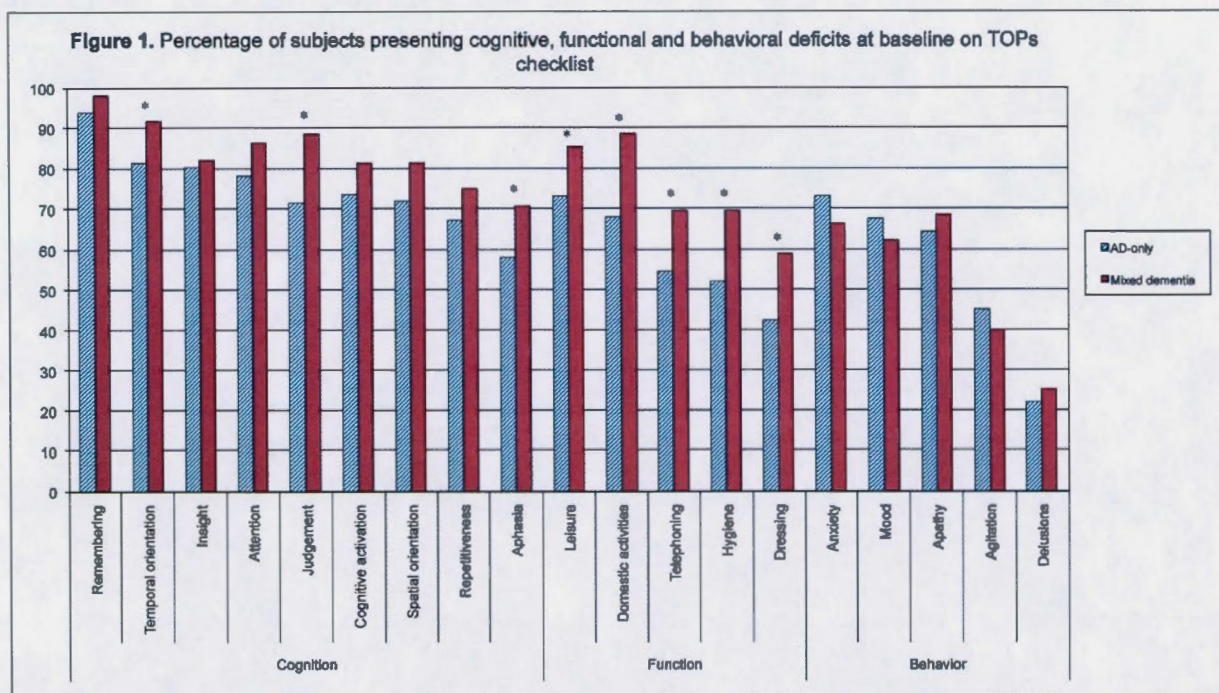
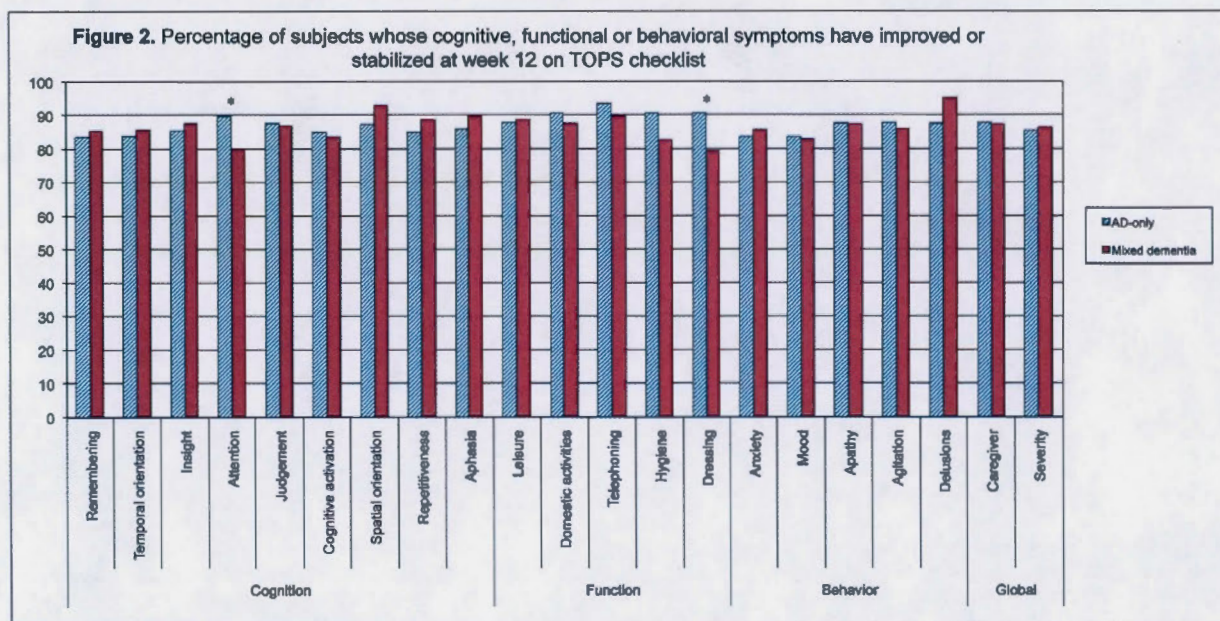


Figure 2. Percentage of subjects whose cognitive, functional or behavioral symptoms have improved or stabilized at week 12 on TOPS checklist



CHAPITRE III

DISCUSSION GÉNÉRALE

3.1 Évaluation écologique d'un traitement au donépézil dans la MA

Cette étude observationnelle, menée auprès de 62 cliniques à travers le Canada, s'est centrée sur la pratique clinique courante vis-à-vis l'emploi du donépézil comme traitement de la MA, avec ou sans autres conditions associées. L'ensemble des 370 patients ayant participé à l'étude a été divisé en deux groupes, soit les patients atteints d'une MA uniquement puis ceux atteints d'une MA associée à une autre forme de démence (démences mixtes). Les changements de la symptomatologie et du bien-être des participants ont été documentés à l'aide du MMSE et d'outils écologiques incluant le TOPS, le QoL-AD et le EQ-5D. L'apparition d'effets secondaires survenus pendant les 12 semaines de traitement a aussi été documentée.

Parmi les sujets ayant participé à l'étude, 70.5% d'entre eux présentaient une MA isolée, alors que 29.5% étaient atteints d'une MA accompagnée d'une démence vasculaire ou d'une autre étiologie de démence. Au-delà d'une démence comorbide, les maladies cardiovasculaires se sont avérées les plus répandues parmi l'ensemble de la population étudiée, touchant 71,4% de l'échantillon total, tandis que les maladies endocriniennes affectaient 30.4% des patients (voir Tableau 4). En moyenne, ces sujets souffraient de 2.4 comorbidités médicales et prenaient 2.5 différents types de médicaments pour traiter leurs conditions cliniques. Ces proportions reflètent d'ailleurs celles documentées par d'autres recherches récentes, qui montrent que la MA est, plus souvent qu'autrement, accompagnée d'autres conditions médicales nécessitant divers traitements pharmacologiques (F. Andersen, Viitanen, Halvorsen, Straume, & Engstad, 2011; Solomon, Dobranici, Kareholt, Tudose, & Lazarescu, 2011).

Au moment de leur entrée dans l'étude, les sujets présentaient différents patrons de symptômes sur l'échelle TOPS, lesquels symptômes étaient différents entre le groupe de sujets présentant une MA isolée et ceux présentant une démence mixte. Les sujets aux prises avec une démence additionnelle présentaient une fréquence plus élevée de

symptômes neuropsychiatriques et fonctionnels (voir Figure 1). Ces derniers résultats sont en ligne avec les résultats d'autres études montrant des symptômes neuropsychiatriques et fonctionnels plus répandus dans les démences mixtes que dans les cas de MA isolées (Johnson et al., 2011; Lyketsos et al., 2002; Stavitsky et al., 2006).

En se basant sur les impressions cliniques mesurées par la TOPS, on constate que l'emploi du donépézil pendant 12 semaines entraîne une amélioration ou stabilisation jugée favorable dans plus de 80% des cas, pour chacun des symptômes de l'échelle TOPS, tant auprès des sujets atteints d'une MA isolée que d'une démence mixte. Chez les deux groupes, les symptômes s'étant les plus améliorés ou stabilisés suite au traitement comprennent les activités domestiques, l'hygiène, les loisirs, et la communication par téléphone. Les symptômes cognitifs et comportementaux typiquement associés à la MA, comme l'activation cognitive, l'attention, l'agitation, l'apathie, les répétitions, la mémoire et l'orientation spatiale ou temporelle, se sont également tous améliorés ou stabilisés si l'on se fie aux résultats obtenus au TOPS. On remarque par ailleurs que le taux d'amélioration des symptômes est plus important chez les sujets atteints d'une MA isolée que chez les sujets présentant une démence mixte, bien que ceci ne s'applique significativement qu'à l'attention et l'habillage (voir Figure 2). De tels résultats sont d'ailleurs compatibles avec les constatations de Rockwood et al. (2006), qui ont aussi obtenu des résultats favorables dans 80% des cas à l'échelle TOPS suite à un traitement au donépézil.

Cependant, un lien de causalité ne peut pas être directement établi entre les améliorations notées dans cette étude et l'introduction du donépézil, en raison de l'absence d'un groupe contrôle ou placebo. Toutefois, puisque plusieurs études antérieures ont déjà objectivé une détérioration de la cognition, du fonctionnement et du comportement chez les sujets non-traités (Devanand et al., 1997; Galasko et al., 2005; Trobe et al., 1996), voire une réapparition de telles difficultés suite à la cessation d'un traitement de 12 semaines au donépézil (Holmes et al., 2004), il devient tout de même raisonnable d'avancer que l'emploi du donépézil représente une

option potentiellement favorable à l'amélioration ou à la stabilisation des symptômes cognitifs, fonctionnels et comportementaux associés à la MA, avec ou sans autre étiologie de démence.

Outre ces impressions subjectives d'amélioration ou de stabilisation des symptômes sur l'échelle TOPS, une amélioration du fonctionnement cognitif tel que mesuré par le MMSE a aussi été notée auprès des deux groupes (voir Tableau 5). Le donépézil a permis une augmentation d'un point sur le MMSE suite à 12 semaines de traitement. Bien que minime, cette amélioration se compare aux résultats de plusieurs autres études ouvertes (Boada-Rovira et al., 2004; Relkin et al., 2003) ou à double-insu ayant employé le MMSE comme outil de mesure (Gauthier et al., 2002; Hartz et al., 2012; Holmes et al., 2004; Rogers, Farlow, et al., 1998; Rogers & Friedhoff, 1996; Rosenblatt et al., 2010). La littérature historique indique que le taux annuel de déclin cognitif au MMSE chez les patients non-traités est d'approximativement 2.2 points (Holmes & Lovestone, 2003; Relkin et al., 2003; Tatsumi et al., 2009); par ailleurs, une chute de 1.8 points est observable au MMSE suite à l'arrêt d'un traitement au donépézil (Holmes et al., 2004; Howard et al., 2012). Ainsi, la présente étude confirme les résultats de recherches antérieures en montrant que l'emploi du donépézil permet d'éviter le déclin en entraînant plutôt une amélioration ou une stabilisation de la cognition telle que mesurée par le MMSE. Il appert donc que les bienfaits observés sur l'échelle TOPS ne soient pas dus au hasard. De ce fait, et parce que l'échelle TOPS couvre plusieurs symptômes qui ne sont pas pris en compte par le MMSE, l'emploi de ces deux outils complémentaires permet de conférer aux effets du traitement une perspective qui semble à la fois fiable et sensible aux impressions cliniques subjectives.

Les échelles de qualité de vie sont aussi considérées comme des mesures centrées sur le patient ou son environnement immédiat, qui permettent de lier ensemble l'objectivité médicale et l'impression subjective. Ici, des améliorations significatives sur le QoL-AD ont été observées chez tous les participants, suite à un traitement au donépézil (voir Tableau 5). Lors des mesures du niveau de base, le groupe de patients

atteints de démence mixte présentait alors une plus faible qualité de vie que ceux atteints d'une MA isolée, mais 12 semaines de traitement ont entraîné des améliorations significatives auprès des deux groupes. Une analyse plus détaillée a montré que les scores que les patients s'attribuaient eux-mêmes étaient généralement plus élevés que ceux émis par leurs aidants naturels, avant et après la période de traitement, ce qui correspond aux constatations rapportées dans la littérature (Karlavish et al., 2008; Vogel et al., 2006). Ceci pourrait indiquer que certains changements subjectifs rapportés par les patients, par exemple l'humeur ou le niveau d'énergie, ne soient peut-être pas perçus par les aidants naturels. Par ailleurs, bien que des déficits au niveau du jugement ou de la conscience de soi aient traditionnellement été perçus comme étant responsables de cette disparité (Hurt et al., 2010; Ready & Ott, 2003; Vogel et al., 2006), il se pourrait qu'un tel biais provienne plutôt des attentes irréalistes que tiennent les aidants naturels à l'égard des bienfaits du traitement, par exemple le fait que certains aidants s'attendaient peut-être à ce qu'un traitement au donépézil ramènent le patient vers un niveau de fonctionnement prémorbide (Naglie, Hogan, Krahm, Beattie, et al., 2011; Naglie, Hogan, Krahm, Black, et al., 2011; Naglie et al., 2006; Novella et al., 2001). Voilà donc pourquoi un score combiné a été préconisé dans cette étude, puisqu'il représente une estimation plus réaliste de la qualité de vie des patients (Logsdon et al., 1999).

En lien avec les améliorations dépistées au questionnaire QoL-AD, des augmentations significatives des scores sur le questionnaire EQ-5D ont aussi été observées, mais uniquement pour le groupe atteint de MA isolée (voir Tableau 5). Ceci suggère à nouveau qu'un traitement de 12 semaines au donépézil entraîne un effet bénéfique notable sur la situation de vie des patients atteints d'une MA isolée, mais pas chez ceux atteints d'une démence mixte. Il se pourrait ici que la faible proportion de patients inclus dans le second groupe ait limité la puissance statistique des analyses, ce qui expliquerait l'absence d'un effet statistiquement significatif. Toutefois, en prenant en compte chacune des dimensions du EQ-5D, on constate que le domaine d'anxiété-dépression s'est significativement amélioré pour chacun des deux groupes de l'étude (voir Tableau 7). Rappelons que les symptômes dépressifs

ont souvent été rapportés comme étant les meilleurs prédicteurs de la qualité de vie dans la MA (Naglie, Hogan, Krahn, Beattie, et al., 2011; Naglie, Hogan, Krahn, Black, et al., 2011), mais que ceci n'a pas été directement montré dans le cas des démences mixtes; il sera donc pertinent de davantage explorer ce phénomène, apparu dans la présente étude chez le groupe de démence mixte. En revanche, il est aussi possible que l'échelle générique qu'est le EQ-5D ne soit tout simplement pas assez sensible lorsqu'employée pour tenter de mesurer les changements discrets survenant dans la MA suite à l'introduction d'un traitement: l'échelle de type Likert à seulement 3 points limite l'évaluation des nuances et des changements plus subtils. Plus encore, il est également possible que l'aidant naturel qui remplit ce questionnaire n'ait pas non plus été en mesure de bien percevoir de tels changements, alors qu'il est souvent rapporté que ceux-ci sous-estiment la qualité de vie des patients ((Naglie, Hogan, Krahn, Beattie, et al., 2011; Naglie, Hogan, Krahn, Black, et al., 2011; Naglie et al., 2006; Novella et al., 2001).

Par ailleurs, il est aussi intéressant de noter que la présente étude a repéré une corrélation significative, bien que modeste, entre les améliorations obtenues au QoL-AD et celles du MMSE lors des 12 semaines de traitement. Ces résultats peuvent à prime abord paraître discordants lorsque comparés à ceux d'études antérieures, qui n'ont trouvé aucune association entre la qualité de vie et le fonctionnement cognitif (Hoe, Katona, Orrell, & Livingston, 2007; Logsdon et al., 1999; Naglie, Hogan, Krahn, Beattie, et al., 2011; Naglie, Hogan, Krahn, Black, et al., 2011; Naglie et al., 2006). Cependant, dans ces études ponctuelles, aucun effort n'a été déployé pour tenter de mesurer ces changements à travers le temps. Ceci nous mène à se demander si le traitement au donépézil pourrait lui-même expliquer la corrélation positive observée. En d'autres mots, l'amélioration de la qualité de vie pourrait bien être liée aux changements cognitifs induits par le traitement au bout de 12 semaines, même si, à la base, cognition et qualité de vie ne montrent pas de relation directe. Il est possible aussi que cognition et qualité de vie soient simplement liés à un troisième facteur qui constituerait l'élément sensible du traitement.

Il importe de noter que, bien que la qualité de vie soit généralement affectée par l'apparition d'effets secondaires induits par les traitements, aucune corrélation n'a pu être établie dans la présente étude entre les résultats au QoL-AD et le nombre d'effets secondaires rapportés, peu importe le groupe étudié. Il est donc possible que de tels effets secondaires soient considérés comme peu encombrants par les patients et les aidants, tant que leur sentiment de bien-être, leurs activités de la vie quotidienne et leur fonctionnalité soient bonifiés.

En somme, l'ensemble des résultats présentés dans cette étude confirme que l'emploi du donépézil est efficace et bien toléré dans une population de MA avec ou sans autres conditions associées, telle que celle typiquement retrouvée en pratique clinique au Canada. Plus encore, l'approche écologique préconisée par la présente étude a permis de montrer qu'au delà des mesures standardisées habituelles, des changements appréciables peuvent être notés dans la MA, tant du point de vue du clinicien que de celui du patient ou de l'aidant naturel suite à un traitement de 12 semaines par le donépézil. En bâtissant un pont entre l'objectivité des mesures standardisées et l'impression subjective des patients ou des aidants, notre étude a permis d'enrichir la notion d'efficacité des traitement par ChEIs, telle que celle qui était déjà pressentie et rapportée par nombre de cliniciens, mais jamais démontrés dans le cadre d'un essai clinique.

3.2 Les limites de l'étude

Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence. Comme il s'agit d'une étude ouverte où un groupe contrôle n'a pu être inclus, il devient de ce fait difficile d'établir un lien causal entre l'emploi du donépézil et les réponses au traitement puisque l'effet placebo ne peut complètement être exclu de l'équation. Cependant, l'efficacité de ce traitement n'est plus à démontrer. Il restait simplement à mesurer le sentiment d'amélioration subjective souvent rapporté par les cliniciens,

les aidants naturels et les patients eux-mêmes suite au traitement, qui ne pouvait être alors précisé sans l'emploi d'échelles écologiques. À cet égard, l'utilisation de l'échelle TOPS a permis un bond important dans ce sens.

Il faut cependant considérer que l'un des critères d'inclusion, soit la nécessité pour l'aidant naturel d'avoir un contact régulier d'au moins 2 heures par jour avec le patient, puisse représenter un biais au niveau de la sélection des participants. Ce temps de contact favorise peut-être un type de relation (patient et membre de la famille) au détriment d'une relation de type patient et aide professionnelle (ou autre type de relation), affectant de ce fait la représentativité de l'échantillon.

Il faut par ailleurs souligner que certains outils de mesures supplémentaires, tels des inventaires de dépression, auraient pu être insérés afin d'obtenir un portrait encore plus précis de la population canadienne atteinte de MA. De tels outils auraient aussi aidé à mieux interpréter les variations de la qualité de vie tout au long de l'étude, dans le but de vérifier si la présence d'une dépression affecte l'évaluation de la qualité de vie tel que rapporté dans la littérature.

Il est aussi possible, étant donné la nature dégénérative de la MA, que l'imputation de données pour les 18 participants n'ayant pas terminé l'étude mais ayant été tout de même inclus dans les analyses, ait contribué à de légères variations des résultats finaux. Même s'ils ont été inclus pour fin de sécurité, question de vérifier l'apparition d'effets secondaires, le fait que leurs mesures de base aient été rapportés à la 12^e semaine introduit une altération des résultats finaux. Cependant, il y a raison de supposer que cette altération ait quelque peu tiré les résultats à la baisse, étant donné que l'adhérence au traitement aurait peut-être entraîné des améliorations chez ces 18 participants: de ce fait, il est possible que les résultats de cette étude s'avèrent être en fait une sous-estimation.

Une dernière limite importante de cette étude concerne sa durée limitée. En effet, une amélioration des symptômes sur 12 semaines de traitement constitue un minimum, si

on considère que la plupart des études sont menées sur 24 semaines. D'autant plus qu'une amélioration est également rapportée même pour les groupes placebo suite à un suivi sur 12 semaines, il serait donc intéressant de vérifier si nos résultats peuvent être confirmés par une étude plus longue de 24 ou 36 mois.


CONCLUSION

En utilisant une approche écologique, avec un échantillon représentatif de la pratique clinique courante et en faisant appel à des mesures centrées sur le patient, nous avons montré ici que l'emploi du donépézil est associé à une stabilisation, voire même à une amélioration du fonctionnement cognitif, de la qualité de vie et des symptômes neuropsychiatriques, comportementaux et fonctionnels après 12 semaines de traitement. Le traitement au donépézil a par ailleurs bien été toléré, en dépit de la présence d'affectations médicales comorbides et de l'utilisation de médicaments concomitants chez cette même population clinique. Les effets secondaires associés au traitement sont demeurés conformes à ceux rapportés dans la littérature et dans la monographie du produit. Ces résultats sont donc cohérents avec ceux rapportés par les essais cliniques et les recherches antérieures portant sur l'efficacité du donépézil.

ANNEXE

ANNEXE A

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

		INFORMED CONSENT	Page: 1 of 10
ICD	Protocol ID: NRA2500065	Date : 09-Aug-2008	

Title of Study:

ECOLOGICAL PERSPECTIVE ON THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF DONEPEZIL IN A ROUTINE CLINICAL PRACTICE: A PATIENT CENTERED OBSERVATIONAL STUDY

Hospital or Institution:

Subject Name:

This form is called an informed consent form. It contains a full explanation of the study you are being invited to take part in and a form that you will be asked to sign if you decide to take part. Please read this text carefully and discuss it with someone (friend or family member). You can also discuss anything you do not understand in this text with the doctor responsible for this research project. Do not sign this consent form unless you are satisfied of the answers to your questions, and have decided to participate to the study.

1. NATURE AND PURPOSE OF STUDY

You are being asked to take part in a clinical research study conducted by Pfizer Canada inc. This clinical research investigates the efficacy of a treatment with Aricept[™]. Aricept[™], also called donepezil, is in a class of medication called the cholinesterase inhibitors, approved by Health Canada for the treatment of Alzheimer's disease.

To date, results from multiple clinical research studies have shown that Aricept[™] can help people with Alzheimer's disease (AD) and is well tolerated. Benefits have been observed in many of the symptoms of the disease such as memory problems and thinking clearly. Patients included in such studies have usually no other health problem than Alzheimer's disease, and do not take other medication than Aricept[™]. In real life situation however, persons with Alzheimer's disease may also present with concomitant diagnoses such as hypertension, pulmonary disease, depression, or any other medical condition. They also may be treated with any substances prescribed by their doctors, or simply obtained over-the-counter in a pharmacy.

The present study aimed at better describing Aricept[™] benefit in such a real life clinical condition, that is in persons with Alzheimer's disease, whether or not they have other medical conditions or other treatments. In addition, the current study is interested in assessing Aricept[™] treatment on your general quality of life.

2. EXPLANATION OF PROCEDURES TO BE FOLLOWED

A. PROCEDURES OR THERAPY

All procedures described in this informed consent document are paid for by Pfizer Canada inc, with the exception of the Aricept[™] medication, which is part of standard of care and may or may



INFORMED CONSENT

Page
4 of 10

ICD

Protocol ID: NRA2500055

Date: 09-Aug-2006

As a subject in a clinical research study, you have certain responsibilities. Your responsibilities are to return for scheduled visits, follow procedures as instructed, and take the study medication as prescribed. Additionally, you have the responsibility to report all changes in your physical or mental condition during the course of the study whether or not you feel they are related to the study.

Your study doctor, the study sponsor, Health Canada, or the ethics committee, who reviewed the ethical aspects of this study to help protect the rights and welfare of the participants have the right to stop your participation in the study at any time, with or without your consent, if it is felt that this is in your best interest. If you do not take your study medication as directed, or do not follow the study instructions, your study doctor may discontinue your participation in the study.

3. POSSIBLE SIDE EFFECTS, RISKS, AND DISCOMFORTS

A. SIDE EFFECTS

Any medicine may have side effects. Side effects that may occur during this study with Aricept™ are noted in the following table which comes from the Aricept™ product monograph. Those side effects have been noted in previous studies conducted on hundreds of persons who have received Aricept™.

Rates of Adverse Events in Patients Treated with:

A) Placebo (no active treatment).

B) Aricept™ 5mg/day.

C) Aricept™ 10 mg/day following 1 Week of Initial Treatment with 5 mg/day.

D) Aricept™ 10 mg/day after 6 Week of Initial Treatment with 5 mg/day.

	No Initial treatment		1-Week Initial treatment with 5 mg/day	6 Week Initial treatment with 5 mg/day
	A Placebo	B 5 mg/day	C 10 mg/day	D 10 mg/day
Number of participants	315 persons	311 persons	315 persons	269 persons
Nausea	6%	5%	19%	6%
Diarrhea	5%	8%	15%	9%
Insomnia	6%	8%	14%	6%
Fatigue	3%	4%	5%	3%
Vomiting	3%	3%	8%	5%
Muscle Cramps	2%	6%	8%	3%
Anorexia (eating disorder)	2%	3%	7%	3%

Date _____
Subject Initials _____



INFORMED CONSENT

Page
5 of 10

ICD

Protocol ID NRA2500065

Date 09-Aug-2006

Even though these side effects occur in some persons participating to Ancept™ research studies, most of these persons have not had to discontinue Ancept™ therapy because of side effects. In most cases, these side effects have been mild and short-lived, and have gone away during continued use of donepezil.

Problems and side effects not listed above and not expected at this time could occur. You could also have an allergic reaction to Ancept™ (your body has a reaction to the study medication). Therefore, it is important that you report **all** symptoms and side effects that you experience as soon as they occur, whether or not you think they are caused by Ancept™.

B. CHILDBEARING POTENTIAL

WOMEN

Pregnancy will be a reason to stop study treatment. If you become pregnant during the study, you may be discontinued from study participation for safety reasons. If you become pregnant within 28 days after you have stopped taking study drug, we ask that you contact your study doctor for safety monitoring. In either case, please make your obstetrician aware of your study participation. Your study doctor will ask that you, or your obstetrician, provide updates on the progress of your pregnancy and its outcome. The study doctor will make this information available to the study sponsor for safety monitoring follow-up.

MEN

If your spouse or partner thinks she is pregnant during the study or within 28 days after you have stopped taking study drug, tell your study doctor immediately. If your partner becomes pregnant, she will be asked to sign a release of information form to allow your study doctor to contact her obstetrician to collect updates on the progress of the pregnancy and its outcome. The study doctor will make this information available to the study sponsor for safety monitoring follow-up.

C. DISCOMFORTS

Given that there is no biological test or radiological exam required by this study, no discomforts or pain is expected.

4. COMPENSATION

If you are injured because you are taking part in this study, medical care will be provided to you by Dr. _____ and the _____. The costs of this care will be paid for by Pfizer Canada Inc. Financial compensation for such things as lost wages, disability, or discomfort due to this type of injury is not routinely available. However you will not give up any legal rights by signing this form.

5. POSSIBLE BENEFITS OF THE STUDY

You will not receive compensation for your participation in this study. No direct benefit is guaranteed to you from taking part in this study. Your medical condition may or may not improve.

Date _____



INFORMED CONSENT

Page
8 of 10

ICD

Protocol ID: NRA2500065

Date: 09-Aug-2006

or possibly even worsen. However other people with Alzheimer's disease might possibly benefit from the results of this study in the future.

For all the study procedures, there is no cost to you, to your private medical insurance (if any), or to the public health insurance plan.

6. INVESTIGATOR COMPENSATION

The investigator or his/her institution is being compensated by Pfizer Canada Inc. in order to conduct this study.

7. REMOVAL FROM THE STUDY

The study doctor or Pfizer Canada Inc. may decide to take you out of the study if:

- a. You do not follow the directions of the study doctor.
- b. You develop a serious illness.
- c. The study doctor decides that the study is not in your best interest.
- d. Pfizer, Health Canada, or Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC) decides to stop the study.

8. RIGHT TO WITHDRAW FROM THIS STUDY

Participation in this study is voluntary and if you decide not to participate, you will experience no penalty or loss of benefits to which you would otherwise be entitled outside of this study. If you decide to participate, you may change your mind about being in the study, and may stop at any time. You must inform the study doctor of this decision immediately. Such a decision on your part will not influence the availability of future medical care or other benefits to which you are otherwise entitled outside of this study.

You will be informed in a timely manner of any new information that may affect your willingness to continue participation in this study.

9. CONFIDENTIALITY

All records compiled during this study in which you are identified will be kept confidential, and will not be disclosed outside the research clinic except as required by law and as described below. Where possible, within the research clinic, we anonymize the records so that you are not identified by name, only by your initials, gender, birth date and a coded number. Your name will not be disclosed outside the research clinic. Any report published as a result of this study will not identify you by name.

Access to Your Prior Medical History



INFORMED CONSENT

Page
7 of 10

ICD

Protocol ID: NRA2500065

Date: 09-Aug-2006

The doctors, nurses and other personnel involved in this study may need to access your health information which is in the custody of your other health care providers. This information may include your past medical history and test results. Accordingly, the study personnel may need to contact your family physician and your other health care providers to obtain such access. By signing the consent form you give permission to the study personnel to contact your other health care providers and obtain access to your health information in their custody as the study personnel deems necessary to conduct this study.

Use and Disclosure of Your Health Information

The health information collected during this study will be used only for the purposes of the research study, as well as any subsequent analyses related to it by various entities and agencies listed below. Your health information will be disclosed as follows:

The health information collected and recorded by the study personnel will need to be checked from time to time by representatives from the sponsoring drug company (**Pfizer Inc.**) to ensure that it has been recorded accurately. In addition to the study personnel and the representatives from the sponsoring drug company, by participating in this study, you acknowledge that the following entities and agencies may review and have access to your health information to monitor the research, verify the accuracy of the research data, and conduct any subsequent analyses to it: all departments within the sponsoring drug company and its related and affiliated companies, both within and outside Canada, the Health Research Ethics Board that approved this study, Health Canada (*if applicable*) and/or other regulatory agencies within Canada, the United States Food and Drug Administration (*if applicable*) and/or other foreign regulatory agencies. If you decide to withdraw from this study, your health information will still be reviewed and accessed by these various entities and agencies as described above.

Consent

By signing the consent form you give us your consent to collect, use and disclose your health information as described herein.

Retention

In Canada, information collected during a clinical research study must be retained for 25 years. Accordingly, even if you withdraw from the study, by law we cannot immediately destroy the information that we obtained from you.

Your Right to Access Health Information

Subject to certain exceptions prescribed by law, you have a right to request access to the health information that we hold about you and to request changes if your health information is incorrect or incomplete. Any request for access or corrections should be made to the principal doctor conducting this study.

10. OFFER TO ANSWER QUESTIONS ABOUT THIS STUDY

Before you sign this form, you should ask questions about anything that you do not understand. The study staff will answer questions before, during, and after the study.



INFORMED CONSENT

Page:
8 of 10

ICD

Protocol ID: NRA2500065

Date: 05-Aug-2006

If you have any questions during the study, or if you experience a side effect or research-related injury, contact Dr. _____ at _____ or the Study Coordinator _____ at telephone _____

24 hour phone number: *Provide phone number for study physician/institution*

In case of an emergency, please contact Dr. _____ at tel. _____ OR go to the nearest hospital emergency department.

If you have any questions about your rights as a research participant, please write the committee that reviewed the ethical aspects of this study at: The Secretary, IRB Services, 372 Hollandview Trail, Suite 300, Aurora, Ont. L4G 0A5. You may also call IRB Services' bilingual Representative, Prof. Albert Jordan at 450-532-4130.

11. PARTICIPANT'S (Patient) CONSENT

- You have read (or someone read to you) this Informed Consent Document.
This document describes the purpose and nature of this study.
- You have had time to review this information.
- You have been offered a chance to ask questions.
- You got answers to your questions that you are satisfied with.
- If you do not take part in the study you know that you will not lose any benefits.
- If you leave the study during your participation, you know that you will not lose any benefits.
- If you leave the study during your participation, you know that you will not lose any legal rights.
- You know that your participation in this study is completely voluntary.

You will get a copy of this signed Informed Consent Document for your records.

You agree to participate in this study.

It is your responsibility to tell the study doctor about all changes in your physical or mental health during the study.

11. CAREGIVER'S CONSENT

- You are in a position to provide valuable information about the participant (patient).
- You are in contact with the subject at least 2 days a week for at least 2 hours per day during waking hours throughout the study.

Your cooperation is essential in this regard.

As the participant's caregiver, it will be your responsibility to:

- Be present at each study visit and answer questions about the subject's condition.
- Complete questionnaires that will be provided at the study visits, and provide input on the subject's condition.

Date: _____



INFORMED CONSENT

Page:
9 of 10

ICD

Protocol ID: NRA2500065

Date 09-Aug-2006

If, for any reason, you are unable to continue fulfilling your responsibilities, please notify the study doctor immediately. If this happens, you may be asked to find a substitute to whom you can delegate your responsibilities for the necessary time.

CONSENT TO PARTICIPATE IN THIS STUDY

I have read, or have had read to me, in language understandable to me, the above information. The content and meaning of this information has been fully explained to me.

I have had time and opportunity to ask any questions that I have about the study and this form, and all my questions have been answered. I have read all pages of this consent form and the risks described. I voluntarily consent and offer to take part in this study. By signing this consent form, I certify that all information I have given, including my medical history, is true and correct to the best of my knowledge.

I understand that I will receive a copy of this signed consent form.

For Quebec residents only:

J'ai demandé que ce consentement soit rédigé en anglais. I have asked that this consent form be provided in English.

Please indicate below whether you want us to notify your primary care physician or specialist of your participation in this study.

- _____ Yes, the study doctor may inform my primary care physician/specialist of my participation in this study.
- _____ No, I do not want the study doctor to inform my primary care physician/specialist of my participation in this study.
- _____ I do not have a primary care physician/specialist.
- _____ The study doctor is my primary care physician/specialist.

Date _____



INFORMED CONSENT

Page:
10 of 10

ICD

Protocol ID: NRA2500065

Date: 09-Aug-2005

Printed name of participant (patient) or its legal representative

Signature of participant (patient) or its legal representative

Date

Printed name of the caregiver

Signature of the caregiver

Date

Printed name of person explaining consent

Signature of person explaining consent


Date

Printed name of Investigator


Date

ANNEXE B

FORMULAIRE DES CRITÈRES D'INCLUSION

 ECO STUDY - SCREENING FORM		Screening ID <input style="width: 50px;" type="text"/> Site ID <input style="width: 50px;" type="text"/>																											
<p>32975</p> <p>Please SOLIDLY FILL boxes and circles like this and . Not like this or this .</p>																													
<p>Eligibility (ALL criteria must be answered "True" for patient to be eligible)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; vertical-align: top;">a.</td> <td style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: top;"> <input type="radio"/> True <input type="radio"/> False </td> <td style="padding-left: 10px;">Patient is a community dweller or nursing home resident aged 50 years or over</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">b.</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> <input type="radio"/> True <input type="radio"/> False </td> <td style="padding-left: 10px;">Patient meets DSM IV criteria for the clinical diagnosis of mild to moderate AD (with or without other etiologies of dementia)</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">c.</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> <input type="radio"/> True <input type="radio"/> False </td> <td style="padding-left: 10px;">Patient is a male or is a female who has undergone spontaneous or surgical menopause prior to the start of the study and has been amenorrheic for at least 6 months</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">d.</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> <input type="radio"/> True <input type="radio"/> False </td> <td style="padding-left: 10px;">Patient has the same reliable caregiver or family member who agrees to accompany the patient to all scheduled visits and provide information about the patient as required by this protocol</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">e.</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> <input type="radio"/> True <input type="radio"/> False </td> <td style="padding-left: 10px;">Patient has NOT previously been admitted to, and participated in, the current study</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">f.</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> <input type="radio"/> True <input type="radio"/> False </td> <td style="padding-left: 10px;">Patient has NOT been treated with medication for dementia within 30 days, or 5 half-lives prior to baseline, whichever is longer</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">g.</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> <input type="radio"/> True <input type="radio"/> False </td> <td style="padding-left: 10px;">Patient does NOT have any of the contraindications specified in the Aricept product monograph</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">h.</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> <input type="radio"/> True <input type="radio"/> False </td> <td style="padding-left: 10px;">Patient has a Mini-Mental Status Examination Score (MMSE) in the range of 10 to 26 (inclusive) at Screening</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">i.</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> <input type="radio"/> True <input type="radio"/> False </td> <td style="padding-left: 10px;">Written informed consent has been obtained from the patient and the caregiver</td> </tr> </table>			a.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient is a community dweller or nursing home resident aged 50 years or over	b.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient meets DSM IV criteria for the clinical diagnosis of mild to moderate AD (with or without other etiologies of dementia)	c.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient is a male or is a female who has undergone spontaneous or surgical menopause prior to the start of the study and has been amenorrheic for at least 6 months	d.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient has the same reliable caregiver or family member who agrees to accompany the patient to all scheduled visits and provide information about the patient as required by this protocol	e.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient has NOT previously been admitted to, and participated in, the current study	f.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient has NOT been treated with medication for dementia within 30 days, or 5 half-lives prior to baseline, whichever is longer	g.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient does NOT have any of the contraindications specified in the Aricept product monograph	h.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient has a Mini-Mental Status Examination Score (MMSE) in the range of 10 to 26 (inclusive) at Screening	i.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Written informed consent has been obtained from the patient and the caregiver
a.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient is a community dweller or nursing home resident aged 50 years or over																											
b.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient meets DSM IV criteria for the clinical diagnosis of mild to moderate AD (with or without other etiologies of dementia)																											
c.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient is a male or is a female who has undergone spontaneous or surgical menopause prior to the start of the study and has been amenorrheic for at least 6 months																											
d.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient has the same reliable caregiver or family member who agrees to accompany the patient to all scheduled visits and provide information about the patient as required by this protocol																											
e.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient has NOT previously been admitted to, and participated in, the current study																											
f.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient has NOT been treated with medication for dementia within 30 days, or 5 half-lives prior to baseline, whichever is longer																											
g.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient does NOT have any of the contraindications specified in the Aricept product monograph																											
h.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Patient has a Mini-Mental Status Examination Score (MMSE) in the range of 10 to 26 (inclusive) at Screening																											
i.	<input type="radio"/> True <input type="radio"/> False	Written informed consent has been obtained from the patient and the caregiver																											
<p>Are the eligibility criteria ALL answered "TRUE"?</p> <p><input type="radio"/> No → The patient is NOT eligible to participate in this study: please STOP here, do not continue with the data form, and FAX ONLY this page to 1-888-256-1939. Then file this page.</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p><input type="radio"/> Yes →</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Take a Data Form pad (pages 1-8). 2. Copy the 2-digit "Patient ID" from the bottom left corner of page 1 into this box. → 3. Write the patient's name on the Master Patient List beside the Patient ID. 4. Continue by completing the Baseline interview in the Data Form pad 5. Fax only this page to 1-888-256-1939. Then file this page. 6. Do NOT fax Data Forms pages 1-8 or any A/E Report Forms until Week 12 is completed. <p style="text-align: right; margin-right: 50px;">(2-digit Patient ID)</p>																													

IMMEDIATELY FAX ONLY THIS PAGE TO: 1-888-256-1939




 Screening ID Site ID

2006-10-20 ECO STUDY Screening
 Copyright © 2006 PFIZER CANADA INC.

32975



ANNEXE C

FORMULAIRE DES DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

 5131	Page 1	ECO STUDY - DATA FORM	Patient ID <div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>	Site ID <div style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div>
<p>Please SOLIDLY FILL boxes and circles like this and . Not like this or this .</p>				
Baseline		Week 12		
Date of patient visit: / / (DD) (MMM) (YYYY)		MMSE Total Score: 		
Patient date of birth: / / (DD) (MMM) (YYYY)		Has any adverse event occurred in this patient at any time during their participation in this study? <input type="radio"/> Yes → Complete the appropriate number of adverse event report forms supplied separately. (2 adverse events per page) <input type="radio"/> No → Continue with Week 12 interview below.		
Sex: <input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female	Education: <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; margin: 0 auto;"></div> (years)	Caregiver relationship: <input type="checkbox"/> Family <input type="checkbox"/> Professional <input type="checkbox"/> Other		
Current employment: <input type="checkbox"/> Full time <input type="checkbox"/> Unemployed <input type="checkbox"/> Full time <input type="checkbox"/> Disabled <input type="checkbox"/> Part time <input type="checkbox"/> Volunteer <input type="checkbox"/> homemaker <input type="checkbox"/> Retired		Date of patient visit: / / (DD) (MMM) (YYYY)		
Does the patient present evidence of other dementia etiologies in addition to Alzheimer's disease? <input type="radio"/> Yes → If yes, fill ALL that apply <input type="radio"/> No		MMSE Total Score: 		
<input type="checkbox"/> Dementia with Lewy body <input type="checkbox"/> Vascular Dementia <input type="checkbox"/> Post-Traumatic Dementia <input type="checkbox"/> Frontotemporal Dementia <input type="checkbox"/> Huntington's Disease Dementia <input type="checkbox"/> Parkinson's Disease Dementia <input type="checkbox"/> Other		Aricept maximal dose for week 6 to 12: <input type="radio"/> 5 mg/day <input type="radio"/> 10 mg/day mg/day <input type="radio"/> Other (specify) 		
		Number of weeks on this dose: weeks		
		Compliance with this dose: <input type="radio"/> ≥ 80% <input type="radio"/> < 80%		
		Please rate the overall tolerability of donepezil for this patient by using the following 5-item scale: <input type="radio"/> Very good <input type="radio"/> Good <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Poor <input type="radio"/> Cannot rate		

ANNEXE D

FORMULAIRE DES MALADIES COMORBIDES


 27263

ECO STUDY - DATA FORM
 Page 2

Patient ID Site ID

Please **SOLIDLY FILL** circles like this ●. Not like this ⊗ or this ⊘.


Selected Concomitant Diseases Does the subject currently have the following medical conditions?	Baseline		Week 12	
	Present	Not Present	Present	Not Present
CARDIOVASCULAR				
Hypertension	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Congestive Heart Failure	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coronary Artery Disease	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cardiac Conduction Abnormality	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bradycardia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
DIGESTIVE				
Gastrointestinal Bleeding	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peptic Ulcer Disease	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Irritable Bowel Syndrome	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hepatic Insufficiency (Liver Cirrhosis, ...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
GENITOURINARY				
Bladder Outflow Obstruction	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Renal Insufficiency	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
NEUROLOGICAL				
Stroke	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Parkinsonism	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Seizure	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
RESPIRATORY				
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Asthma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ENDOCRINE				
Diabetes Mellitus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hypothyroidism	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BLOOD				
Anaemia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PSYCHIATRIC				
Alcohol or Drug Dependence	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Major Depression	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Major Psychosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
OTHER				
Insomnia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Headaches (chronic or recurrent)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Syncope (recurrent)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

***Please Note:** For any condition previously present that worsens at week 12, or any new condition that is present at week 12 only, please complete the Adverse Event form.

Selected Concomitant Medications Is the subject currently taking the following types of medication?	Baseline		Week 12	
	Yes	No	Yes	No
Analgesic/Narcotic	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antidepressant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antiemetic	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antiepileptic	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antihistamine (for allergic disorders)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antihypertensive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antipsychotic	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anxiolytic/Hypnotic	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antiparkinsonian	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Antispasmodic	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Central Nervous System stimulant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
General anesthetic (previous 3 months)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nonsteroidal anti-inflammatory (NSAID)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Patient ID Site ID

After week 12, FAX TO: 1-888-258-1939
 2006-10-20 ECO STUDY Data Form Pg.2
 Copyright © 2006 PFIZER CANADA INC.

27263


ANNEXE E

FORMULAIRE DES MÉDICAMENTS CONCOMITANTS

**ADVERSE EVENT MONITORING (AEM) REPORT**

AER Case Number
LOCAL REFERENCE NUMBER

CONCOMITANT DRUG SUPPLEMENTAL PAGE

8. CONCOMITANT DRUGS

[illegible]

ANNEXE F

MINI-MENTAL STATE EXAMINATION



Eco Study (NRA2500065)

Renseignements généraux sur le MMSE

L'échelle du MMSE mesure le fonctionnement cognitif général. Son résultat total varie de 0 à 30, un résultat plus élevé indiquant un meilleur état cognitif. Avant d'administrer le MMSE, il est important de mettre les patients à l'aise et d'établir un lien avec eux. Ce lien peut être maintenu lors de l'administration du MMSE en félicitant les patients pour leur succès, l'épreuve devenant alors plus agréable.

Instructions pour l'administration du MMSE**ORIENTATION**

Demandez la date (l'année, la saison, le mois, la date, le jour de la semaine). Puis demandez les éléments précis en cas d'oubli, p. ex. : « Pouvez-vous aussi me dire en quelle saison nous sommes? », la saison étant définie par le calendrier et non par le temps qu'il fait. **Accordez un point pour chaque bonne réponse. Résultat maximum de 5 points.**

Demandez ensuite : « Pouvez-vous me donner le nom de l'hôpital où nous sommes? » (l'étage, la ville, la province, le pays). **Accordez un point pour chaque bonne réponse. Résultat maximum de 5 points.**

MÉMORISATION

Demandez au patient si vous pouvez tester sa mémoire. Puis nommez, lentement et distinctement, trois objets sans liens entre eux, au rythme d'un mot par seconde environ. Après les avoir nommés, demandez au patient de les répéter. **Cette première répétition détermine le résultat de mémorisation du patient. Résultat maximum de 3 points.** Répétez les trois mots jusqu'à ce que le patient puisse les répéter tous les trois (jusqu'à cinq tentatives). Si le patient ne réussit pas à apprendre ces trois mots, il est peu probable que la mémorisation puisse être testée efficacement plus tard. Il faut néanmoins tenter de le faire.

ATTENTION ET CALCUL

Demandez au patient d'épeler le mot « MONDE » à l'envers. **Le résultat correspond au nombre de lettres dans le bon ordre** (Ex. : EDNOM = 5; EDONM = 3). Si le patient en est incapable ou si cela semble trop facile, demandez-lui de soustraire 7 de 100, puis encore 7 du résultat obtenu, et ainsi de suite. Arrêtez le patient après 5 soustractions (93, 86, 79, 72, 65). **Accordez un point pour chaque bonne réponse. Résultat maximum de 5 points.**

RAPPEL

Demandez au patient s'il peut se rappeler les trois mots que vous lui aviez précédemment demandé de se rappeler. **Accordez un point pour chaque bonne réponse. Résultat maximum de 3 points.**

LANGAGE

DÉNOMINATION : Montrez au patient une montre et demandez-lui ce que c'est. Répétez la demande avec un crayon cette fois. **Accordez un point pour chaque bonne réponse. Résultat maximum de 2 points.**

RÉPÉTITION : Demandez au patient de répéter la phrase après vous. Dites la phrase lentement. Ne permettez qu'une tentative. **Accordez un point si la phrase est répétée correctement et 0 point dans le cas contraire.**

COMPRÉHENSION VERBALE : Énoncez d'abord la consigne en 3 étapes, puis donnez au patient une feuille de papier vierge. **Accordez un point pour chaque étape réussie. Résultat maximum de 3 points.**

LECTURE : Demandez au patient de lire la phrase « FERMEZ LES YEUX » (ne la lisez pas vous-même) et de faire ce qui est dit. **Accordez un point seulement s'il ferme les yeux. Résultat maximum de 1 point.**

ÉCRITURE : Demandez au patient d'écrire une phrase. Ne dictez pas de phrase, la phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet et un verbe et avoir du sens. Il n'est pas nécessaire que la grammaire et la ponctuation soient correctes. **Résultat maximum de 1 point.**

COPIE

Demandez au patient de recopier les pentagones qui se coupent en un point d'intersection exactement comme ils apparaissent sur le schéma. **Accordez un point si les 10 angles apparaissent et si les deux pentagones se coupent.** N'accordez pas d'importance aux tremblements et à la rotation.



Eco Study (NRA2500065)

Date: ____/____/____ ID du patient _____ ID du SITE _____

MMSE administré : À la première visite (Baseline) ☐ À la deuxième visite (Week 12) ☐**ORIENTATION**

- En quelle (année) (saison), à quelle (date) et quel (mois) (jour de la semaine) sommes-nous? / 5
(1 point pour chaque bonne réponse)
- Où sommes-nous : (province) (pays) (ville) (hôpital ou clinique) (étage ou rue)? / 5
(1 point pour chaque bonne réponse)

MÉMORISATION

- Écoutez ces mots : « Pomme », « Chapeau », « Voiture ». Répétez-les tous les 3. / 3
(1 point pour chaque mot correctement répété à la première tentative)

(Répétez le nom des objets jusqu'à ce que le patient les apprenne tous les trois. Faites 5 tentatives au maximum.)

ATTENTION et CALCUL

- Épelez le mot « MONDE » à l'envers. / 5
(1 point pour chaque lettre épelée dans le bon ordre)

Option : Soustrayez 7 de 100. Puis soustrayez à nouveau 7 du résultat obtenu.
Continuez de soustraire par tranches de 7 jusqu'à ce que je vous demande d'arrêter.
(Arrêtez après 5 soustractions. 1 point pour chaque bonne soustraction)

RAPPEL

- Quels sont les 3 objets que je vous ai dit de répéter tout à l'heure? / 3
(1 point pour chaque bonne réponse)

LANGAGE

- DÉNOMINATION : Quels sont ces objets? (crayon) (montre) / 2
- RÉPÉTITION : Répétez après moi : « Il n'y a pas de si, ni de et, ni de mais ». / 1
- COMPRÉHENSION : « Prenez une feuille de papier avec la main droite », « Pliez-la en deux », « Déposez-la par terre ». / 3
(1 point pour chaque consigne correctement suivie)
- LECTURE : Lisez ce qui est inscrit sur le papier (« Fermez les yeux ») et faites-le. / 1
(1 point si la consigne est suivie)
- ÉCRITURE : Écrivez une phrase complète. / 1
(1 point si la phrase a un sujet et un verbe et si elle a du sens)

COPIE

- Copiez le dessin que vous voyez (pentagones qui se coupent en un point d'intersection) au verso de cette page : / 1
(1 point s'il n'y a pas de problème de construction)

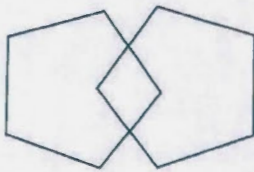
RÉSULTAT TOTAL : /30*Transcrivez le résultat total sur la page 1 du FORMULAIRE DE DONNÉE qui sera télécopié.*

LECTURE :

Fermez les yeux.

ÉCRITURE :

COPIE :



ANNEXE G

ÉCHELLE SYMPTOMATIQUE TOPS

Page 3

ECO STUDY - D...A FORM

TOP SYMPTOMS CHECKLIST: To be completed by the CLINICIAN

Veuillez mettre un code de 1 à 7 (pour Baseline), ou de A à F (pour Week 12) dans le rectangle situé à l'extrémité droite de chaque manifestation.

Patient ID Site ID

Draft

Codes pour Baseline*:

1. Aucun symptôme 2. Atteinte très légère 3. Atteinte légère 4. Atteinte modérée
5. Atteinte modérément sévère 6. Atteinte sévère 7. Atteinte très sévère

Codes pour Week 12**:

A. Aucun symptôme B. Apparition du symptôme C. Augmentation du symptôme
D. Symptôme stable (Aucun changement de la sévérité/fréquence)
E. Diminution du symptôme F. Disparition du symptôme

Manifestation	Exemple(s)	Baseline [*] (1 to 7) <input type="checkbox"/> Not done <input type="checkbox"/>	Week 12 ^{**} (A to F) <input type="checkbox"/> Not done <input type="checkbox"/>
1. L'activation cognitive	Degré de vigilance du patient; son degré de présence; le fait d'être soi-même	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. L'attention	Capacité de maintenir son attention (Ex., suivre une conversation ou une émission de télévision).	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3. Les répétitions	Répétitions incessantes des mêmes commentaires ou des mêmes questions.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4. La mémoire récente ou la rétention mnésique	Capacité de mémoriser une nouvelle information (eg., le nom d'un nouveau voisin) ou le but d'une activité (Ex., aller à l'épicerie pour acheter du lait); se souvenir de fermer le robinet ou d'éteindre la cuisinière, ou encore que l'eau bout pour le thé.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5. L'orientation temporelle	Capacité de dire l'heure qu'il est, le jour, la date.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6. L'aphasie	Troubles de l'élocution (Ex., difficulté à trouver ses mots).	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7. L'orientation spatiale	Aptitude à dire où on se trouve à un moment donné; capacité de suivre un itinéraire sans se perdre.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8. Le jugement	Capacité de réagir dans une situation difficile ou inattendue (Ex., si un vendeur sonne à la porte).	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9. L'autocritique	Conscience de son état.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10. Les loisirs	Capacité de jouer aux cartes, de tricoter, d'écrire une carte ou une lettre.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
11. Les activités domestiques	Capacité d'aller chercher le courrier ou le journal; de sortir les déchets; de passer l'aspirateur; de préparer un repas ou une collation.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
12. L'hygiène	Capacité de faire sa toilette; souci de son apparence; propreté.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
13. L'habilement	Capacité de s'habiller et de se déshabiller; aptitude à choisir quoi porter (Ex., les vêtements appropriés à la saison) et à déterminer quand se changer.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
14. Le téléphone	Usage du téléphone (Ex. Prendre les messages, ou s'avoir comment contacter une personne).	<input type="text"/>	<input type="text"/>
15. L'agitation	Hyperactivité psychomotrice; impossibilité de rester immobile (Ex., jouer avec ses mains, presser le pas).	<input type="text"/>	<input type="text"/>
16. L'humeur	Dépression; instabilité émotionnelle; irritabilité.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
17. L'anxiété	Angoisse; nervosité; crainte face à l'avenir.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
18. Les idées délirantes	Délire à thèmes multiples : influence, référence, jalousie, paranoïa, peurs, persécution, méfiance et mégalomanie.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
19. L'apathie	Repli sur soi; manque d'intérêt et de motivation.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
20. L'aïdant naturel	Sentiment global de stress et de surcharge.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
21. La sévérité	Impression globale de la gravité de la démence.	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Patient ID Site ID

After week 12, FAX TO: 1-800-XXX-XXXX
2006-10-10 ECO STUDY Data Form Pg.3
Copyright © 2006 PFIZER CANADA INC.

ANNEXE H

QUESTIONNAIRE QOL-AD



Eco Study (NRA2500065)

Renseignements généraux - questionnaire QoL-AD

Le questionnaire QOL-AD est un outil de mesure concis mis au point spécifiquement pour obtenir une évaluation de la qualité de vie du patient par le patient lui-même et par l'aidant naturel qui participe à ses soins.

Les aidants naturels évaluent la qualité de vie de leurs patients en répondant à un questionnaire, tandis que les patients évaluent leur propre qualité de vie avec le clinicien, dans le cadre d'un entretien. Le questionnaire consiste en 13 items à évaluer selon une échelle de quatre points allant de mauvais à excellent. Les aidants prennent généralement 5 minutes pour remplir le questionnaire concernant leurs patients. Pour les patients, l'entretien dure environ 10 minutes. Les intervieweurs trouveront ci-dessous des instructions détaillées pour mener l'entretien.

Instructions aux intervieweurs - questionnaire QoL-AD

Remettez au patient le formulaire plastifié « Choix de réponses », afin qu'il ou elle puisse le regarder pendant que vous lui donnez les instructions suivantes (les instructions doivent être conformes aux formulations indiquées en caractère gras) :

Je voudrais vous poser des questions sur votre qualité de vie et j'aimerais que vous évaluiez différents aspects de votre vie à l'aide de l'un de ces quatre mots : mauvais, acceptable, bon ou excellent.

Pointez chacun des mots (mauvais, acceptable, bon et excellent) sur le questionnaire au moment même où vous les dites.

Quand vous pensez à votre vie, différents aspects vous viennent à l'esprit, comme votre santé physique, votre niveau d'énergie, votre famille, les questions d'argent et d'autres aspects. Je vais vous demander d'évaluer chacun de ces aspects. Nous voulons savoir comment vous vous sentez dans votre situation actuelle vis-à-vis chacun de ces aspects.

Si une question ne vous semble pas claire, vous pouvez me demander ce qu'elle signifie. Si vous avez de la difficulté à évaluer l'un ou l'autre des items, évaluez-le du mieux que vous pouvez.

On se rend habituellement compte si un individu comprend les questions et la plupart des individus capables de communiquer et de répondre à des questions simples peuvent compléter le questionnaire. Si le participant répond à toutes les questions de la même façon ou dit quelque chose qui dénote un manque de compréhension, nous encourageons l'intervieweur à clarifier la question. Cependant, en aucune circonstance, l'intervieweur ne doit suggérer une réponse spécifique. Chacune des quatre réponses possibles doit être proposée et le participant doit choisir l'une d'entre elle.

Si un participant n'est pas capable de choisir une réponse à un item particulier ou à plusieurs items, cela doit être indiqué sur le formulaire (cases « N/A »). Si le participant n'est pas capable de comprendre et/ou de répondre à deux items ou plus (deux cases « N/A » ou plus), l'intervieweur peut mettre fin à l'évaluation.

Lorsque vous lisez les items au verso de cette page, demandez au participant de pointer sa réponse sur son formulaire plastifié. Vous devez remplir sur votre formulaire les cercles correspondant aux réponses du patient (mauvais, acceptable, bon, excellent).

À la fin du test, qu'il ait été mené jusqu'à la fin ou qu'il ait été interrompu, l'investigateur doit apposer ses initiales au bas du formulaire.



Eco Study (NRA2500065)

Instructions aux intervieweurs - questionnaire QoL-AD (suite)

Instructions pour chaque item :

1. Comment considérez-vous votre état de santé physique? Diriez-vous qu'il est mauvais, acceptable, bon ou excellent? Pointez du doigt le mot qui correspond à votre état de santé physique présentement.
2. Comment évaluez-vous votre niveau d'énergie? Le trouvez-vous mauvais, acceptable bon ou excellent? **Si le patient dit qu'il y a certains jours où son niveau d'énergie est meilleur que d'autres, demandez-lui d'évaluer comment il ou elle se sentait la plupart du temps ces temps derniers.**
3. Comment qualifieriez-vous votre moral dernièrement? Vous êtes-vous senti de bonne humeur ou déprimé? Qualifieriez-vous votre humeur de mauvaise, d'acceptable, de bonne ou d'excellente?
4. Comment résumez-vous votre condition de vie? Que pensez-vous de l'endroit où vous vivez en ce moment? Diriez-vous qu'il est mauvais, acceptable, bon ou excellent?
5. Que pensez-vous de votre mémoire? Diriez-vous qu'elle est mauvaise, acceptable, bonne ou excellente ?
6. Vis-à-vis de votre famille, comment considérez-vous votre relation avec les membres de votre famille? La décririez-vous comme mauvaise, acceptable, bonne ou excellente? **Si le patient dit qu'elle n'a pas de famille, demandez-lui si elle a des frères, des sœurs, des enfants, des nièces, des neveux.**
7. Que pensez-vous de votre vie de couple? Quelle sorte de relation avez-vous avec votre conjoint. La trouvez-vous mauvaise, acceptable, bonne ou excellente? **Certains patients sont célibataires, veufs ou divorcés. Si c'est le cas, demandez-leur comment ils se sentent vis-à-vis de la personne avec qui ils entretiennent la relation la plus intime, qu'il s'agisse d'un membre de la famille ou d'un ami. Si la description ne s'applique à personne ou si le patient n'est pas sûr, cochez l'item N/A.**
8. Comment décririez-vous votre relation actuelle avec vos amis? Diriez-vous qu'elle est mauvaise, acceptable, bonne ou excellente? **Si le patient répond qu'il n'a pas d'amis ou que tous ses amis sont morts, questionnez-le davantage. Y a-t-il quelqu'un avec qui vous aimez vous trouver à part votre famille? Appelleriez-vous cette personne une amie? Si la personne interrogée répond encore qu'elle n'a pas d'amis, demandez-lui comment elle se sent vis-à-vis du fait qu'elle n'a pas d'amis : Est-ce quelque chose de mauvais, d'acceptable, de bon ou d'excellent ?**
9. Comment vous sentez-vous vis-à-vis de vous-même : quand vous pensez à votre personne en général, sous tous ses différents aspects, diriez-vous que cela est mauvais, acceptable, bon ou excellent?
10. Comment qualifieriez-vous votre capacité d'accomplir des tâches quotidiennes ou d'autres activités indispensables? Diriez-vous que cela est mauvais, acceptable, bon ou excellent?
11. Comment qualifieriez-vous votre capacité de faire des choses pour le plaisir, des choses que vous aimez faire? Diriez-vous que cela est mauvais, acceptable, bon ou excellent?
12. Dans la situation que vous vivez actuellement, comment vous sentez-vous vis-à-vis les questions d'argent, comment trouvez-vous votre situation financière? Est-elle mauvaise, acceptable, bonne ou excellente? **Si la personne interrogée hésite, expliquez-lui que vous ne voulez pas connaître sa situation financière, mais seulement comment elle se sent vis-à-vis de cette situation.**
13. Comment décririez-vous votre vie en général? Quand vous pensez à votre vie en général, que vous la prenez dans son ensemble, comment percevez-vous votre vie? Est-elle mauvaise, acceptable, bonne ou excellente?

ECO STUDY DATA FORM

Patient ID Site ID

QOL-AD QUESTIONNAIRE: To be completed by the CLINICIAN during interview with patient

Veuillez REMPLIR COMPLÈTEMENT les cercles comme ceci ● et non comme ceci ○ ou ceci ⊗

* Utilisez la feuille plastifiée pour montrer au patient les choix de réponses.

* Pour chaque item, demandez au patient "Comment évalueriez-vous votre situation en ce qui concerne ..."

* Demandez au patient de choisir entre Mauvaise, acceptable, bonne ou excellente.

	Baseline				Week 12			
	<input type="checkbox"/> Not Done				<input type="checkbox"/> Not Done			
	Mauvaise	Acceptable	Bonne	N/A	Mauvaise	Acceptable	Bonne	N/A
1. Santé Physique	○	○	○	○	○	○	○	○
2. Énergie	○	○	○	○	○	○	○	○
3. Moral, Humeur	○	○	○	○	○	○	○	○
4. Condition de Vie	○	○	○	○	○	○	○	○
5. Mémoire	○	○	○	○	○	○	○	○
6. Famille	○	○	○	○	○	○	○	○
7. Vie de Couple	○	○	○	○	○	○	○	○
8. Amis	○	○	○	○	○	○	○	○
9. Soi-Même	○	○	○	○	○	○	○	○
10. Capacités à Réaliser les Tâches Quotidiennes	○	○	○	○	○	○	○	○
11. Capacité à Faire les Choses Pour le Plaisir	○	○	○	○	○	○	○	○
12. Argent	○	○	○	○	○	○	○	○
13. Vie en Général	○	○	○	○	○	○	○	○
	<input type="text"/> Clinician Initials				<input type="text"/> Clinician Initials			

After week 12, FAX TO: 1-800-XXX-XXXX

2006-10-10 ECO STUDY Data Form Pg. 4
Copyright © 2006 PFIZER CANADA INC.

Patient ID Site ID

ECO STUDY DATA FORM

Patient ID Site ID

QOL-AD QUESTIONNAIRE: To be completed by the CAREGIVER

VEUILLEZ REMPLIR COMPLÈTEMENT les cercles comme ceci ● et non comme ceci ○ ou ceci ⊗.

Ce questionnaire concerne ce qu'on appelle la " qualité de vie " de votre proche (ou de la personne dont vous prenez soin). Quand vous pensez à la vie actuelle de votre proche, elle comporte différents aspects, dont certains sont proposés dans la liste ci-dessous. Nous vous demandons de bien réfléchir à chacun de ces aspects, et ensuite d'évaluer la qualité de vie de votre proche en choisissant l'une des réponses proposées : mauvais, moyen, bon ou excellent. Pour répondre, prenez en compte la qualité de vie actuelle de votre proche (c'est à dire au cours de ces dernières semaines). Veuillez ne remplir que la section BASELINE s'il s'agit de la première visite, ou seulement la section WEEK 12 s'il s'agit de la seconde visite. Si vous avez besoin d'aide, n'hésitez pas à demander à la personne qui vous a remis ce questionnaire.

	Baseline				Week 12			
	<input type="checkbox"/> Not Done				<input type="checkbox"/> Not Done			
	Mauvaise	Acceptable	Bonne	N/A	Mauvaise	Acceptable	Bonne	N/A
1. Santé Physique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Énergie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Moral, Humeur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Condition de Vie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Mémoire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Famille	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Vie de Couple	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Amis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Soi-Même	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Capacités à Réaliser les Tâches Quotidiennes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Capacité à Faire les Choses Pour le Plaisir	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Argent	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Vie en Général	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Caregiver has completed form	<input type="text"/>				<input type="text"/>			
	Clinician Initials				Clinician Initials			

After week 12, FAX TO: 1-800-XXX-XXXX
2006-10-10 ECO STUDY Data Form Pg. 5
Copyright © 2006 PFIZER CANADA INC.

Patient ID Site ID

ANNEXE I

QUESTIONNAIRE EQ-5D



Page 6

ECO STUDY - DATA FORM

Patient ID Site ID

EQ-5D

This scale to be completed by the **CAREGIVER**

En noircissant complètement UN SEUL des trois cercles présents dans chacune des rubriques, (comme ceci ● et non comme ceci ⊗ ou ceci ⊙), veuillez indiquer l'affirmation qui décrit le mieux l'état de santé de votre proche (Père, mère, soeur, ...) aujourd'hui.

	Baseline	Week 12
	<input type="checkbox"/> Not Done	<input type="checkbox"/> Not Done
Mobilité		
La personne n'a aucun problème pour se déplacer à pied.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La personne a des problèmes pour se déplacer à pied	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La personne est obligée de rester alitée.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autonomie		
La personne n'a aucun problème pour prendre soin d'elle.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La personne a des problèmes pour se laver ou s'habiller toute seule.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La personne est incapable de se laver ou de s'habiller toute seule.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Activités courantes (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)		
La personne n'a aucun problème pour accomplir ses activités courantes...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La personne a des problèmes pour accomplir ses activités courantes.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La personne est incapable d'accomplir ses activités courantes.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Douleurs/gêne		
La personne n'a ni douleurs ni gêne.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La personne a des douleurs ou une gêne modérée(s).....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La personne a des douleurs ou une gêne extrême(s).....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anxiété/Dépression		
La personne n'est ni anxieuse ni déprimée.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La personne est modérément anxieuse ou déprimée.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La personne est extrêmement anxieuse ou déprimée.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Caregiver has completed form	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Clinician Initials	Clinician Initials

Patient ID Site ID

After week 12, FAX TO: 1-800-XXX-XXXX
 2006-10-10 ECO STUDY Data Form Pg. 6
 Copyright © 2006 PFIZER CANADA INC.





Page 7

ECO STUDY - DATA FORM

EQ-5 VAS

To be completed by the CAREGIVER

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer. Il y a deux échelles, une pour chaque visite (Baseline and Week 12).

Veillez indiquer sur cette échelle où vous situez l'état de santé de votre proche aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous jusqu'à l'endroit, sur l'échelle appropriée (Baseline à gauche ou Week 12 à droite), qui indique jusqu'à quel point votre proche se sent mal ou se sent bien aujourd'hui.

État de santé de
votre proche
aujourd'hui

Baseline

☐ Not DoneMeilleur état
de santé
imaginable

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

Pire état de
santé
imaginable

Patient ID

Site ID

After week 12, FAX TO: 1-800-XXX-XXXX

2006-10-10 ECO STUDY Data Form Pg. 7
Copyright © 2006 PFIZER CANADA INC.

Patient ID Site ID

Meilleur état
de santé
imaginable

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

Pire état de
santé
imaginable

Week 12


☐ Not Done

Draft



ANNEXE J

FORMULAIRE SUR LES EFFETS SECONDAIRES

 ECO STUDY - A/E REPORT FORM		Serial No. Site ID
Please SOLIDLY FILL boxes and circles like this and . Not like this or this .		
Adverse Event Report Form Record all adverse events <u>per patient</u> regardless of suspected study treatment causality (up to two adverse events per form). For patients with more than two adverse events, use additional Adverse Event Report Forms as needed.		
PATIENT ID (For this page) Enter the Patient ID from the bottom left corner of the Data Form → (2-digit Patient ID)		
ADVERSE EVENT If possible, specify diagnosis, not individual symptoms	ADVERSE EVENT	ADVERSE EVENT
Date of onset (dd-MMM-yyyy): (Approximate date if actual not known)	 / / (DAY) (MONTH) (YEAR)	 / / (DAY) (MONTH) (YEAR)
SEVERITY (Check ONE only)	<input type="radio"/> Mild <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Severe	<input type="radio"/> Mild <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Severe
ACTION (Check all relevant actions)	Study treatment dose: (Fill ONE only and enter details in study treatment section) Subject: (Fill ALL relevant options and enter details in concomitant treatment section if applicable)	<input type="radio"/> No action taken <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Stopped temporarily <input type="radio"/> Permanently discontinued <input type="checkbox"/> Withdrawn from the study <input type="checkbox"/> Treatment given * <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> No action <small>*specify details in concomitant treatment in Causality section</small>
DO SERIOUS CRITERIA APPLY? <small>Fatal; Life-threatening; Inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization; Persistent or significant disability/incapacity; Important medical event (i.e. may jeopardize subject and may require medical/surgical intervention to prevent above outcomes).</small>	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No If Yes, NOTIFY PFIZER IMMEDIATELY	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No If Yes, NOTIFY PFIZER IMMEDIATELY
COMPLETE THE FOLLOWING SECTION AT THE TIME THE EVENT RESOLVES OR AT THE END OF THE STUDY		
OUTCOME OF ADVERSE EVENT TO DATE	Still present?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Unknown <input type="radio"/> No - Resolved Date resolved (dd-MMM-yyyy) / / (DAY) (MONTH) (YEAR)
CAUSALITY *If NO, what was the most likely cause of the AE? (Fill ONE only)	In the investigator's judgment, was study treatment the most likely cause of the AE? Disease under study Other illness (specify) Concomitant treatment (specify) Other (specify)	<input type="radio"/> Yes/Unknown <input type="radio"/> No* <input type="radio"/> Yes/Unknown <input type="radio"/> No*

Serial No.

Site ID

After week 12, FAX TO: 1-888-256-1939
 2006-10-20 ECO STUDY Adverse Event Report
 Copyright © 2006 PFIZER CANADA INC.

14254



ADVERSE EVENT MONITORING (AEM) REPORT

AER Case Number

LOCAL REFERENCE NUMBER

1. REPORT SEQUENCE <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Follow-Up <input checked="" type="checkbox"/> L		2. Country where main AER occurred:	
3. SOURCE FOR CLINICAL TRIALS ONLY <input type="checkbox"/> Pfizer Study – Investigator <input type="checkbox"/> Non-Pfizer Study – Sponsor		<input type="checkbox"/> PMA/PAS: DRUG PROJECT: EUDRACT No.:	
_____ PROTOCOL / STUDY I.D.		_____ GRANT NO. OR SITE I.D.	
_____ CENTER I.D.		_____ SUBJECT I.D./ RANDOMIZATION	
4. PATIENT DATA <input type="checkbox"/> Exposure in Utero (If checked, fill out EIU Supplemental page)			
Initials	Sex <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	Date of Birth / / DD/ MMM /YYYY	Age and Age Unit at Onset <input type="checkbox"/> Days <input type="checkbox"/> Months <input type="checkbox"/> Years
Age Group at Onset (Indicate ONLY if Age at Onset is unknown) <input type="checkbox"/> Neonate <input type="checkbox"/> Infant <input type="checkbox"/> Child		<input type="checkbox"/> Adolescent <input type="checkbox"/> Adult <input type="checkbox"/> Elderly <input type="checkbox"/> Unknown	Weight <input type="checkbox"/> lb. <input type="checkbox"/> kg.
Height <input type="checkbox"/> in. <input type="checkbox"/> cm.		Race <input type="checkbox"/> White <input type="checkbox"/> Black <input type="checkbox"/> Asian <input type="checkbox"/> Other*	Date of Death / / DD/ MMM /YYYY
5. NARRATIVE Provide clear narrative description of the sequence of events, diagnosis and any other relevant details. If additional space is needed, use Narrative Supplemental Page. <input type="checkbox"/> Check if using Narrative Supplemental page			
6. SUBJECT/SUSPECT DRUG DATA Enter all subject/suspect drugs. For clinical trials, enter Pfizer drug, comparative drug, background drug (if causal relationship), "placebo", or, if treatment code not broken, "blinded therapy." Enter initial date subject/suspect drug started and enter any changes in formulation. If additional space is needed, use Subject/Suspect Drug Data Supplemental page(s). <input type="checkbox"/> Check if using Subject/Suspect Drug Data Supplemental page			
Drug No. 1: <input type="checkbox"/> Pfizer drug <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown			
<input type="checkbox"/> Medical Device (If checked, fill out Device Supplemental page)			
Therapy Continuing <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown	Dates or Duration if Dates Unknown (DD/MMM/YYYY) Start Stop	Route (e.g., oral, etc.)	Formulation (e.g., tablet, etc.)
Indication: <input type="checkbox"/> Suspected Interacting Drug		Enter Unit Dose/Frequency/Interval AND Total Daily Dose (TDD) Unit Dose with Units (e.g., 50mg)	Frequency (e.g., BID) Interval (e.g., every other day) TDD with Units (e.g., 100 mg)
Lot No. Expiration Date (DD/MMM/YYYY)		<input type="checkbox"/> Adverse event involves a product problem (If checked, fill in NDC No. and Product Complaint Record No.) NDC No: PCR No:	
		Oncology ONLY Cycle No. Cumulative Dose with Units:	
Drug No. 2: <input type="checkbox"/> Pfizer drug <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown			
<input type="checkbox"/> Medical Device (If checked, fill out Device Supplemental page)			
Therapy Continuing <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown	Dates or Duration if Dates Unknown (DD/MMM/YYYY) Start Stop	Route (e.g., oral, etc.)	Formulation (e.g., tablet, etc.)
Indication: <input type="checkbox"/> Suspected Interacting Drug		Enter Unit Dose/Frequency/Interval AND Total Daily Dose (TDD) Unit Dose with Units (e.g., 50mg)	Frequency (e.g., BID) Interval (e.g., every other day) TDD with Units (e.g., 100 mg)
Lot No. Expiration Date (DD/MMM/YYYY)		<input type="checkbox"/> Adverse event involves a product problem (If checked, fill in NDC No. and Product Complaint Record No.) NDC No: PCR No:	
		Oncology ONLY Cycle No. Cumulative Dose with Units:	
For Clinical Trials ONLY Authorized Signature (at Site): _____ Print Name: _____			
Date (DD/MMM/YYYY): _____			



ADVERSE EVENT MONITORING (AEM) REPORT

AER Case Number
LOCAL REFERENCE NUMBER

L 7. REACTION DATA Complete the below Reaction Level Characteristics for each adverse event.										
<input type="checkbox"/> Supplemental Page(s) used for additional adverse event and/or additional subject/suspect drug(s)		Adverse Event No. 1			Adverse Event No. 2			Adverse Event No. 3		
Onset Date (DD/MM/YYYY)										
Stop Date (DD/MM/YYYY)										
For clinical trials ONLY: Is there a reasonable possibility the serious event is related to a clinical trial procedure? (Y/N)		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Subject/Suspect Drug No.		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Action Taken IN RESPONSE TO THIS EVENT Explain all Action(s) Taken in Narrative	Unknown	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	No Action Taken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Dose Increased	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Dose Reduced	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Multi-Challenge/Rechallenge/Interrupt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Permanently Discontinued	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Post Therapy: Drug Previously Discontinued	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Post Therapy: Treatment Period Completed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dechallenge Event diminished after drug stopped or dose reduced?	Yes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Unknown	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	N/A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rechallenge Event reappeared after reintroduction?	Yes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Unknown	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	N/A	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
For Clinical Trials ONLY: Investigator Causality *Specify in Remarks Section	Subject/Suspect Drug No.	1	2	3	1	2	3	1	2	3
	Is there a reasonable possibility the serious event is related to subject/suspect drug? (Y/N)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	Adverse Event No. 1				Adverse Event No. 2			Adverse Event No. 3		
	If no, what is the most likely cause?									
	Disease Under Study (Protocol Indication)	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Other Illness*	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Concomitant Treatment/Therapy*	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Other*	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Remarks:									
Serious Criteria (Check all that apply) *Death is an outcome	Death*	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Life-Threatening	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Hospitalization Required/Prolonged	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Persistent or Significant Disability/Incapacity	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Congenital Anomaly/Birth Defect	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Important Medical Event	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Other, specify									
Clinical Outcome (Check one box only)	Death Due To Other Event(s)	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Not Recovered	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Recovered	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Recovered With Sequelae	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Recovering	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
	Unknown	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		

ECO STUDY - DATA FORM

Patient ID Site ID

62542

Page 8

PATIENT SUMMARY

Please **SOLIDLY FILL** circles like this ●. Not like this ⊗ or this ⊙.

Please select **ONE** of the following:

☐ Subject completed study

If Withdrawn, indicate **ONE** primary 'Reason for Withdrawal' below:

Reason for Withdrawal

☐ Adverse event(s) (Noted on the Adverse Event Report Form)

☐ Subject died

☐ Protocol violation

☐ Lost to follow-up (Patient could not be contacted by telephone or other means)

☐ Did not meet entrance criteria

☐ Patient no longer willing to participate in study

☐ Withdrawn due to pregnancy

☐ Study terminated by sponsor

☐ Other

Specify:

INVESTIGATOR'S DECLARATION

I have reviewed this patient's study data and confirm that, to the best of my knowledge, it accurately reflects the study information obtained for this patient.

Investigator Signature:

Date (dd-MMM-yyyy):

/ /
(DAY) (MONTH) (YEAR)

Patient ID

Site ID

After week 12, FAX TO: 1-888-256-1939
2006-10-20 ECO STUDY Data Form Pg. 8
Copyright © 2006 PFIZER CANADA INC.

62542

ANNEXE K

INFORMATIONS SUR LA RÉDACTION ET L'INDÉPENDANCE PAR RAPPORT À PFIZER

SCHEDULE "A"

SERVICES

The duties of the consultant are as follow:

1. **Support has to be provided** by the consultant in the management of Phase IIIB and IV clinical research programs for donepezil (Aricept).
2. **The consultant has also** to support some corporate and marketing strategies.

Specifically it is expected that the consultant has to:

- Provide a scientific leadership to the Aricept research projects, in respect with the projects management, data management, and statistical analyses.
- Actively participate in the writing of internal documents (Protocol Amendments, Statistical Analysis Plans, Final Study Reports, ...) related to the national Aricept studies.
- Write medical or scientific publications, according to its expertise, and in respect with the ethics and scientific integrity.
- Actively participate to, or attend public presentations of study results at key national and international medical meetings, or at Pfizer's investigator meetings.
- Work in close collaboration with key Canadian Scientific experts
- Actively participate in the monthly meetings of the Aricept Medical/Regulatory subcommittee.

10.9 The Consultant will indemnify, defend and hold harmless Pfizer and its affiliates, and their employees, officers, directors, agents and contractors against and from any losses, claims, proceedings or investigations arising out of or relating to any infringement or unauthorized use of any third party proprietary and/or Intellectual Property Rights arising out of or relating to the performance of the Services by the Consultant under this Agreement.

10.10 For greater certainty, "items" in this Section shall also include, where the Consultant is to provide computer programs, the source code to the computer programs, any subsequent modifications, enhancements or upgrades thereto, and any other source code or object code that may be the result of an obligation under this Agreement.

11. PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS

11.1 With the exception of the services defined in Schedule "A", the Consultant shall not make any presentation or publication relating to either (a) the Consultant's work hereunder; or (b) information disclosed to the Consultant by Pfizer in connection herewith, without Pfizer's written prior approval, which may be withheld, both as to content and method (including time) of publication or presentation.

12. CONFIDENTIALITY

12.1 The Consultant hereby acknowledges and agrees that information and material that it may have, and may continue to, come into contact with, either in oral, written, graphic, photographic, recorded or in any other form, including, without limitation, the Material and Documentation, may be highly confidential, and that this information and material (the "Confidential Information") is being made available by Pfizer to the Consultant solely for the purposes of performing the Services under this Agreement and for no other purpose.

12.2 Pfizer shall continue to be the exclusive owner of all Confidential Information, including, without limitation, the Material and Documentation and other information and material (including trade secrets) and Intellectual Property Rights contained therein, made available to the Consultant by Pfizer, under this or any other agreement, all of which are proprietary to Pfizer.

12.3 Where information or material received by the Consultant is not labelled confidential, the Consultant agrees to treat it as such, unless Pfizer indicates otherwise in writing.

12.4 The Consultant agrees that its directors, officers and employees will use any Confidential Information provided by Pfizer only in order to comply with its obligations under this Agreement and agrees to only disclose such information to those of its directors, officers and employees (including those of an affiliated company) directly concerned with the work under this Agreement. Subject to the provisions herein, the Consultant agrees that it will not disclose any Confidential Information, including, without limitation, any part of the Material or Documentation, to a third party nor use it for any other purpose either for itself or a third party.

RÉFÉRENCES

- Alonso, A.C., Zaidi, T., Novak, M., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (2001). Hyperphosphorylation indices self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments / strait filaments. *Proceedings of National Academy of Science USA*, 98(6923-6928).
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Andersen, C.K., Witttrup-Jensen, K.U., Lolk, A., Andersen, K., & Kragh-Sorensen, P. (2004). Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2(52).
- Andersen, F., Viitanen, M., Halvorsen, D.S., Straume, B., & Engstad, T.A. (2011). Comorbidity and drug treatment in Alzheimer's disease. A cross sectional study of participants in the Dementia Study in Northern Norway. *BMC Geriatry*, 11(58).
- Ankri, J., Beaufile, B., Novella, J.L., Morrone, I., Guillemin, F., Jolly, D., . . . Blanchard, F. (2003). Use of the EQ-5D among patients suffering from dementia. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56(11), 1055-1063.
- Arnaiz, E., & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's Disease. *Acta Neurol Scand*, 107, 34-41.
- Barrett, B., Brown, D., Mundt, M., & Brown, R. (2005). Sufficiently important difference: expanding the framework of clinical significance. *Medical Decision Making*, 25, 250-261.
- Becker, J.T., Huff, F.J., Nebes, R.D., Holland, A., & Boller, F. (1988). Neuropsychological function in Alzheimer's Disease: Pattern of impairment and rate of progression. *Archives of Neurology*, 45, 263-268.
- Berwig, M., Leicht, H., & Gertz, H.J. (2009). Critical evaluation of self-rated quality of life in mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease - Further evidence for the impact of

- anosognosia and global cognitive impairment. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 13(3), 226-230.
- Bhattacharya, S., Vogel, A., Hansen, M.L.H., Waldorff, F.B., & Waldemar, G. (2010). Generic and Disease-Specific Measures of Quality of Life in Patients with Mild Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30, 327-333.
- Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., & Zetterberg, H. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neurology*, 6, 131-144.
- Birks, J., & Harvey, R.J. (2006). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1). doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub2
- Black, S.E., Gauthier, S., Dalziel, W., Keren, R., Correia, J., Hew, H., & Binder, C. (2010). Canadian Alzheimer's disease caregiver survey: baby-boomer caregivers and burden of care. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(8), 807-813.
- Boada-Rovira, M., Brodaty, H., Cras, P., Baloyannis, S., Emre, M., Zhang, R., & Bahra, R. (2004). Efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a global, multinational, clinical experience study. *Drugs & Aging*, 21(1), 43-53.
- Bowen, D.M., Smith, C.B., White, P., & Davison, A.N. (1976). Neurotransmitter related enzymes and indices of hypoxia in senile demential and other abiotrophies. *Brain: a Journal of Neurology*, 99(3), 459-496.
- Bryan, S., Hardyman, W., Bentham, P., Buckley, A., & Laight, A. (2005). Proxy completion of EQ-5D in patients with dementia. *Quality of Life Research*, 14(107-118).
- Burns, A., Jacoby, R., & Levy, R. . (1990). Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. III: Disorders of mood. *British Journal of Psychiatry*, 157, 107-118.
- Caccamo, A., Magri, A., Medina, D.X., Wisely, E.V., Lopez-Aranda, M.F., Silva A.J., Oddo, S. (2014) mTOR regulates tau phosphorylation and degeneration: implications for Alzheimer's disease and other tauopathies. *Aging Cell*, 12(3), 370-380.
- Carrasco, M.M., Agüera, L., Gil, P., Moríñigo, A., & Leon, T. (2011). Safety and Effectiveness of Donepezil on Behavioral Symptoms in Patients With Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 25(4), 333-340.
- Casley, C.S., Canevari, L., Land, J.M., Clark, J.B., & Sharpe, M.A. (2002). Beta-amyloid inhibits integrated mitochondrial respiration and key enzyme activities. *Journal of Neurochemistry*, 80(1), 91-100.

Collin, L., Bohrmann, B., Göpfert, U., Oroszlan-Szovik, K., Ozmen, L., Grüninger, F. (2014) Neuronal uptake of tau/pS422 antibody and reduced progression of tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain*, doi: 10.1093/brain/awu213.

Davies, P. (1999). Challenging the cholinergic hypothesis in Alzheimer's Disease. *JAMA*, 281(15), 1433-1434.

Davies, P., & Maloney, A.J.F. (1976). Selective loss of central cholinergic neurones in Alzheimer's Disease. *Lancet*, 2, 1403.

Devanand, D.P., Jacobs, D.M., Tang, M.X., Del-Castillo-Castandeda, C., Sano, M., Marder, K., . . . Albert, M. (1997). The course of psychopathology in mild to moderate Alzheimer's Disease. *Archives of General Psychiatry*, 54, 257-263.

Dickson, D.V. (2007). Neuropathology of movement disorders. *Parkinson's Disease and movement Disorders*, 271-283.

Doody, R.S., Ferris, S., Salloway, S., Sun, Y., Goldman, R., Xu, Y., . . . Murthy, A.K. (2010). Safety and Tolerability of Donepezil in Mild Cognitive Impairment: Open-Label Extension Study. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 25(2), 155-159.

Doody, R.S., Geldmacher, D.S., Farlow, M.R., Sun, Y., Moline, M., & Mackell, J. . (2012). Efficacy and Safety of Donepezil 23 mg versus Donepezil 10 mg for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease: A Subgroup Analysis in Patients Already Taking or Not Taking Concomitant Memantine. *Dementia and geriatric cognitive disorders*

33(2), 164-173.

Doody, R.S., Geldmacher, D.S., Gordon, B., Perdomo, C.A., & Pratt, R.D. (2001). Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58(3), 427-433.

Elias, M.F., Beiser, A., Wolf, P.A., Au, R., White, R.F., & D'Agostino, R.B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 57, 808-813.

- Etters, L., Goodall, D., & Harrison, B.E. (2008). Caregiver burden among dementia patient caregivers: A review of the literature. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 20(8), 423-428.
- Feldman, H., & Gracon, S. (1996). Alzheimer's disease: symptomatic drugs under development. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. London, Martin Dunitz Ltd.
- Feldman, H., Gauthier, S., Hecker, J., Vellas, B., Emir, B., Mastey, V., & Subbiah, P. (2003). Efficacy of donepezil on the maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *Journal of American Geriatrics Society*, 51(6), 737-744.
- Forstl, H., & Kurz, A. (1999). Clinical features of Alzheimer's Disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249, 288-290.
- Francis, P.T., Palmer, A.M., Snape, M., & Wilcock, G.K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's Disease: a review in progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 66, 137-147.
- Frank, E.M. (1994). Effect of Alzheimer's Disease on communication function. *J S C Med Assoc*, 90(9), 417-423.
- Frixione, E. (2000). Recurring views on the structure and function of the cytoskeleton: a 300-year epic. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 46(2), 73-94.
- Froelich, L., Gertz, H.J., Heun, R., Heuser, I., Jendroska, K., & Kornhuber, K. (2004). Donepezil for Alzheimer's Disease in clinical practice: the Donald Study. *Dementia Geriatric Cognitive Disorder*, 18, 37-43.
- Galasko, D., Schmitt, F., Thomas, R., Jun, S., & Bennett, D. (2005). Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 11(4), 446-453.
- Gambassi, G., Landi, F., Lapane, K.L., Sgadari, A., Mor, V., & Bernabei, R. (1999). Predictors of mortality in patients with Alzheimer's Disease living in nursing homes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(1), 59-65.
- Gauthier, S., Feldman, H., Hecker, J., Vellas, B., Emir, B., & Subbiah, P. (2002). Functional, Cognitive and Behavioral Effects of Donepezil in Patients with Moderate Alzheimer's Disease. *Current Medical Research and Opinion*, 18(6), 347-354.

- Gauthier, S., Lopez, O.L., Waldemar, G., Jones, R.W., Cummings, J., Zhang, R., . . . Schwam, E. (2010). Effects of donepezil on activities of daily living: integrated analysis of patient data from studies in mild, moderate and severe Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 22(6), 973-983.
- Ghetti, B., Murrell, J., & Spillantini, M.G. (1999). Mutations in the Tau gene cause frontotemporal dementia. *Brain Research*, 50, 471-472.
- Gill, S.S., Bronskill, S.E., Mamdani, M., Sykora, K., Li, P., Shulman, K.I., . . . Rochon, P.A. (2004). Representation of patients with dementia in clinical trials of donepezil. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 11(2), 274-285.
- Glenner, G.G., & Wong, C.W. (1984). Alzheimer's Disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 120, 885-890.
- Gold, D.P., Reis, M.F., Markiewicz, D., & Andres, D. (1995). When home caregiving ends: a longitudinal study of outcomes for caregivers of relatives with dementia. *Journal of American Geriatrics Society*, 43(1), 10-16.
- Gotz, J., Chen, F., van Dorpe, J., & Nitsch, R.M. (2001). Formation of neurofibrillary tangles in P301L Tau transgenic mice induced by AB42 fibrils. *Science*, 293(5534), 1491-1495.
- Hardy, J.A., & Selkoe, D.J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297, 353-356.
- Hartz, S., Getsios, D., Tao, S., Blume, S., & MacLaine, G. (2012). Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation. *BMC Neurology*, 12(2). doi: 10.1186/1471-2377-12-2
- Hasegawa, M., Smith, M.J., & Goedert, M. (1998). Tau proteins with FTDP-17 mutations have a reduced ability to promote microtubule assembly. *FEBS*, 437, 207-210.
- Haupt, M., Pollmann, S., & Kurz, A. (1991). Disoriented behavior in familiar surroundings is strongly associated with perceptual impairment in mild Alzheimer's Disease. *Dementia*, 2, 259-261.
- Hoe, J., Katona, C., Orrell, M., & Livingston, G. (2007). Quality of life in dementia: care recipient and caregiver perceptions of quality of life in dementia: the LASER-AD study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(10), 1031-1036.

- Holmes, C., & Lovestone, S. (2003). Long-term cognitive and functional decline in late onset Alzheimer's Disease: therapeutic implications. *Age and Ageing*, 32, 200-204.
- Holmes, C., Wilkinson, D., Dean, C., Vethanayagam, S., Olivieri, S., Langley, A., . . . Damms, J. . (2004). The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology*, 63(214-219).
- Hoshi, M., Takashima, A., Murayama, M., Yasutake, K., Yoshida, N., Ishiguro, K., . . . Imahori, K. (1997). Nontoxic amyloid beta peptide 1-42 suppresses acetylcholine synthesis: Possible role in cholinergic dysfunction in Alzheimer's Disease. *Journal of Biology and Chemistry*, 272(4), 2038-2041.
- Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C.W., Baldwin, A., Barber, R., . . . Phillips, P. (2012). Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 368, 893-903.
- Hsiung, G.Y.R. (2006). Current pharmacological management of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Geriatrics and Ageing*, 9(1), 22-28.
- Hurt, C.S., Banerjee, S., Tunnard, C., Whitehead, D.L., Tsolaki, M., Mecocci, P., . . . Lovestone, S. (2010). Insight, cognition and quality of life in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(3), 331-336.
- Hutton, M., Lendon, C.L., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H., . . . Grober, A. (1998). Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, 393(6686), 702-705.
- Hyde, C., Peters, J., Bond, M., Rogers, G., Hoyle, M., Anderson, R., . . . Moxham, T. (2013). Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's Disease: systematic review and economic model. *Age and Ageing*, 42(1), 14-20.
- Johnson, D.K., Watts, A.S., Chapin, B.A., Anderson R., & Burns, J.H. (2011) Neuropsychiatric profiles in dementia. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*, 25(4), 326-332.
- Kaduszkiewicz, H., Zimmermann, T., Beck-Bornholdt, H.P., & Van den Bussche, H. . (2005). Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *British Medical Journal*, 331, 321-327.

- Karlawish, J.H., Zbrozek, A., Kinosian, B., Gregory, A., Ferguson, A., Low, D.V., & Glick, H.A. (2008). Caregivers' assessments of preference-based quality of life in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia*, 4(3), 203-211.
- Karttunen, K., Karppi, F., Hiltunen, A., Vanhanen, M., Valimaki, T., Martikainen, J., . . . Pirttila, T. (2010). Neuropsychiatric symptoms and quality of life in patients with very mild Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(5), 473-482.
- Kiresuk, T.J., & Sherman, R.E. (1968). Goal attainment scaling: A general method for evaluating comprehensive community mental health programs. *Community Mental Health Journal*, 4(6), 443-453.
- Kosinski, M., Kujawski, S.C., Martin, R., Wanke, L.A., Buatti, M.C., Ware, J.E., & Peretto, E.M. (2002). Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: Impact of disease and treatment response. *American Journal of Management Care*, 8, 231-240.
- Lachaine, J., Beauchemin, C., Legault, M., & Bineau, S. (2011). Economic Evaluation of the Impact of Memantine on Time to Nursing Home Admission in the Treatment of Alzheimer Disease. *Canadian Journal of Psychiatry*, 56(10), 596-604.
- Lammish, S., Kojiro, E., Postina, R., Gilbert, S., Pfeiffer, R., Jasionowski, M., . . . Fahrenholz, F. (1999). Constitutive and regulated alpha-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. *Proceedings of National Academy of Science USA*, 96(7), 3922-3927.
- Lawton, M.P. . (1994). Quality of life in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 8(3), 138-150.
- Linn, R.T., Wold, P.A., Backman, D.L., Knoefel, J.E., Cobb, J.L., Belanger, A.J., . . . D'Agostino, R.B. (1995). The preclinical phase of probable Alzheimer's Disease: a 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology*, 52(5), 485-490.
- Logsdon, R.G., Gibbons, L.E., McCurry, S.M., & Terri, L. (1999). Quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports. *Mental Health and Aging*, 5, 21-32.
- Logsdon, R.G., Gibbons, L.E., McCurry, S.M., & Terri, L. . (2002). Assessing Quality of Life in Older Adults with Cognitive Impairment. *Psychosomatic Medicine*, 64, 510-519.
- Lott, I.T., & Head, E. (2004). Alzheimer's Disease and Down syndrome: factors of pathogenesis. *Neurobiology of Aging*, 26(3), 383-389.

- Lyketsos, C.G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A.L., Breitner, J., & DeKosky, S. (2002). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment: Results from the Cardiovascular Health Study. *The Journal of the American Medical Association*, 288(12), 1475-1483.
- Lyketsos, C.G., Carillo, M.C., Ryan, M., Khachaturian, A.S., Trzepacz, P., Amatniek, J., . . . Miller, D.S. (2011). Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(5), 532-539.
- Macdonald, A., & Cooper, B. (2007). Long-term care and dementia services: an impending crisis. *Age and Ageing*, 36(1), 16-22.
- Malouf, R., & Birks, J. (2004). Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M.F., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's Disease: report of the NINCDS_ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- McKhann, G., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, . . . Phelps, C.H.. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269.
- Merchant, C., & Hope, K.W. (2004). The Quality of Life in Alzheimer's Disease scale: direct assessment of people with cognitive impairment. *Journal of Clinical Nursing*, 13(6), 105-110.
- Molnar, F.J., Man-Son-Hing, M., & Fergusson, D. (2009). Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57, 536-546.
- Morris, J.C., Blennow, K., & Froelich, L., Nordberg, A., Soininen, H., Waldemar, G., Wahlund, L.O., & Dubois, B. (2014). Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's Disease: recommendations. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 204-213.
- Naglie, G., Hogan, D.B., Krahn, M., Beattie, B.L., Black, S.E., Macknight, C., . . . Tomlinson, G. (2011). Predictors of patient self-ratings of quality of life in Alzheimer disease: cross-

- sectional results from the Canadian Alzheimer's Disease Quality of Life Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(10), 881-890.
- Naglie, G., Hogan, D.B., Krahn, M., Black, S.E., Beattie, B.L., Patterson, C., . . . Tomlinson, G. (2011). Predictors of family caregiver ratings of patient quality of life in Alzheimer disease: cross-sectional results from the Canadian Alzheimer's Disease Quality of Life Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(10), 891-901.
- Naglie, G., Tomlinson, G., Tansey, C., Irvine, J., Ritvo, P., Black, S.E., . . . Krahn, M. (2006). Utility-based quality of life measures in Alzheimer's disease. *Quality of Life Research*, 15, 631-643.
- Nilsson, L., Nordberg, A., Hardy, J.A., Wester, P., & Winblad, B. (1986). Physostigmine 3H-acetylcholine efflux from Alzheimer brain slices to normal level. *Journal of Neural Transmission*, 67, 275-285.
- Nistor, M., Don, M., Parekh, M., Sarsoza, G., Goodus, M., Lopez, G.E., . . . Head, E. (2007). Alpha- and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrom and normal brain. *Neurobiology of Aging*, 28(10), 1493-1506.
- Novella, J.L., Jochum, C., Jolly, D., Morrone, I., Ankri, J., Bureau, F., & Blanchard, F. (2001). Agreement between patients' and proxies' reports of quality of life in Alzheimer's disease. *Quality of Life Research*, 10(5), 443-452.
- Perry, E.K., Gibson, P.H., Blessed, G., Perry, R.H., & Tomlinson, B.E. (1977). Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia: choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci*, 34, 247-265.
- Priller, C., Bauer, T., Mitteregger, G., Krebs, B., Kretzschmar, H.A., & Herms, J. (2006). Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *Journal of Neuroscience*, 26-27, 7212-7221.
- Ramsden, M., Kotilinek, L., Forster, C., Paulson, J., McGowan, E., Santacruz, K., . . . Ashe, K.H. (2005). Age-dependent neurofibrillary tangle formation, neuronal loss and memory impairment in a mouse model of human tauopathy P301L. *Journal of Neuroscience*, 25(46), 10637-10647.
- Ready, R.E., & Ott, B.R. (2003). Quality of Life measures for dementia. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1(11). doi: 10.1186/1477-7525-1-11

- Relkin, N.R., Reichman, W.E., Orazem, J., & McRae, T. . (2003). A large, community-based, open-label trial of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16, 15-24.
- Riepe, M.W., Mittendorf, T., Förstl, H., Förstl, L., Haupt, M., Leidl, R., . . . von der Schulenburg, M.G. (2009). Quality of life as an outcome in Alzheimer's disease and other dementias - obstacles and goals. *BMC Neurology*, 9(47). doi: 10.1186/1471-2377-9-47.
- Rinne, J.O., Brooks, D.J., Rossor, M.N., Fox, N., Bullock, R., Klunk, W.E. ... Grundman, M. (2011). 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-B load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled ascending-dose study. *The Lancet Neurology*, 9(4), 363-372.
- Ritchie, C.W., Ames, D., Clayton, T., & Lai, R. (2004). Meta-analysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's Disease. *American Journal of Geriatrics*, 12, 358-369.
- Rockwood, K. (2010). An Individualized Approach to Tracking and Treating Alzheimer's Disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 88(4), 446-449.
- Rockwood, K., Black, S.E., Bedard, M.A., Tran, T., & Lussier, I. . (2007). Specific symptomatic changes following donépézil treatment of Alzheimer's disease: a multi-centre, primary care, open-label study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 312-319.
- Rockwood, K., Black, S.E., Robillard, A., & Lussier, I. . (2004). Potential treatment effects of donepezil not detected in clinical trials. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(10), 954-960.
- Rockwood, K., Fay, S., Song, X., MacKnight, C., & Gorman, M. (2006). Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*, 174(8), 1099-1105.
- Rockwood, K., Graham, J.E., & Fay, S. (2002). Goal setting and attainment in Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73, 500-507.
- Rogawski, M.A., & Wenk, G.L. (2003). The Neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's Disease. *CNS Drug Reviews*, 9(3), 273-275.

- Rogers, S.L., Doody, R.S., Mohs, R.C., & Friedhoff, L.T. (1998). Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of Internal Medicine* 158, 1021-1031.
- Rogers, S.L., Farlow, M.R., Doody, R.S., Mohs, R., & Friedhoff, L.T. (1998). A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50(1), 136-145.
- Rogers, S.L., & Friedhoff, L.T. (1996). The Efficacy and Safety of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease: Results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 7(6), 293-303.
- Rogers, S.L., & Friedhoff, L.T. (1998). Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicenter open label extension study. *European Neuropsychopharmacology*, 8(1), 67-75.
- Rojas-Fernandez, C.H. (2001). Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy Bodies. *Annals of Pharmacotherapy*, 35(2), 202-205.
- Rosenblatt, A., Gao, J., Mackell, J., & Richardson, S. (2010). Efficacy and Safety of Donepezil in Patients With Alzheimer's Disease in Assisted Living Facilities. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 25(6), 483-489.
- Rylett, R.J., Ball, M.J., & Colhuon, E.H. (1983). Evidence for high affinity choline transport in synaptosomes prepared from hippocampus and neocortex of patients with Alzheimer's Disease. *Brain Research*, 289, 169-175.
- San Miguel, R., Lopez-Gonzalez, A.M., Sanchez-Iriso, E., Mar, J., & Cabases, J.M. (2008). Measuring health-related quality of life in drug clinical trials: is it given due importance? *Pharmacy World & Science*, 30(2), 154-160.
- Sartori, G., Snitz, B.E., Sorcinelli, L., & Daum, I. (2004). Remote memory in advances Alzheimer'S Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(6), 779-789.
- Schölzel-Dorenbos, C. J., van der Steen, M. J., Engels, L. K., & Rikkert, M. G. . (2007). Assessment of quality of life as outcome in dementia and MCI intervention trials: a systematic review. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21(2), 172-178.
- Shin, I.S., Carter, M., Masterman, D., Fairbanks, L., & Cummings, J. (2005). Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer's Disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(6), 469-474.

- Sims, N.R., Bowen, D.M., Allen, S.J., Smith, C.C., Neary, D., Thomas, D.J., & Davison, A.N. (1983). Presynaptic cholinergic dysfunction in patients with dementia. *Journal of Neurochemistry*, 40, 503-509.
- Solomon, A., Dobranici, L., Kareholt, I., Tudose, C., & Lazarescu, M. (2011). Comorbidity and the rate of cognitive decline in patients with Alzheimer dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(12), 1244-1251.
- Souren, L.E., Franssen, E.H., & Reisberg, B. (1995). Contractures and loss of function in patients with Alzheimer's Disease. *Journal of American Geriatrics Society*, 43(6), 650-655.
- Springate, B.A., & Tremont, G. (2013). Dimensions of Caregiver Burden in Dementia: Impact of Demographic, Mood, and Care Recipient Variables. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. doi: 10.1016/j.jagp.2012.09.006
- Stavitsky, K., Brickman, A.M., Scarneas, N., Torgan, R.L., Tang, M.X., Albert, M., . . . Stern, Y. (2006). The progression of cognition, psychiatric symptoms and functional abilities in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease. *The Journal of the American Medical Association*, 296(10), 1450-1456.
- Stern, R.G., Mohs, R., Davidson, M., Shmeidler, J., Silverman, J., & Kramer-Ginsberg, E. (1994). A longitudinal study of Alzheimer's Disease: measurement rate and predictors of cognitive deterioration. *American Journal of Psychiatry*, 151, 390-396.
- Takeda, A., Loveman, E., Clegg, A., Kirby, J., Picot, J., Payne, E., & Green, C. (2005). A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(1), 17-28.
- Taniguchi, T., Kawamata, T., Mukai, H., Hasegawa, H., Isagawa, T., Yasuda, M., . . . Takana, C. (2001). Phosphorylation of tau is regulated by PKN. *Journal of Biology and Chemistry*, 276, 10025-10031.
- Tariot, P.N., Cummings, J.L., Katz, I.R., Mintzer, J., Perdomo, C.A., Schwam, E.M., & Whalen, E. (2001). A Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49, 1590-1599.

- Tatsumi, H., Nakaaki, S., Torii, K., Shinagawa, Y., Watanabe, N., Murata, Y., . . . Furukawa, T. (2009). Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: a two-year follow-up study. *Psychiatric and Clinical Neurosciences*, 63(3), 374-384.
- Thomas, A.J., Burn, D.J., Rowan, E.N., Littlewood, E., Newby, J., Cousins, D., . . . McKeith, I.G. (2005). A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's Disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(10), 938-944.
- Thorgrimsen, L., Selwood, A., Spector, A., Royan, L., de Madariaga-Lopez, M., Woods, R.T., & Orrell, M. . (2003). Whose Quality of Life is it anyway? The validity and reliability of the Quality of Life-Alzheimer's Disease Scale. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 17(4), 201-208.
- Trigg, R., Watts, S., Jones, R., & Tod, A. (2011). Predictors of quality of life ratings from persons with dementia: the role of insight. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(1), 83-91.
- Trobe, J.D., Waller, P.F., Cook-Flannagan, C.A., Teshima, S.M., & Bielianskas, L.A. (1996). Crashes and violations among drivers with Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 54, 411-416.
- Tschanz, J.T., Corcoran, C.D., Schwartz, S., Treiber, K., Green, R.C., Norton, M.C., . . . Rabins, P.V. (2014). Progression of Cognitive, Functional, and Neuropsychiatric symptom domains in a Population Cohort with Alzheimer Dementia: The Cache County Dementia Progression Study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(6), 532-542.
- Vogel, A., Mortensen, E.L., Hasselbalch, S.G., Andersen, B.B., & Waldemar, G. (2006). Patient versus informant reported quality of life in the earliest phases of Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(12), 1132-1138.
- Wada, H., Nakajoh, K., Satoh-Nakagawa, T., Suzuki, T., Ohrui, T., Arai, H., & Sasaki, H. (2001). Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*, 47(5), 271-276.
- Weimer, D.L., & Sager, M.A. (2009). Early identification and treatment of Alzheimer's disease: Social and fiscal outcomes. *Alzheimer's & Dementia*, 5(3), 215-226.

- Whitehouse, P.J., Price, D.L., & Struble, R.G. (1982). Alzheimer's Disease and senile dementia: loss of neurones in basal forebrain. *Science*, 215, 1237-1239.
- Wilcock, G.K., Esiri, M.M., Bowen, D.M., & Smith, C.C. (1982). Alzheimer's disease: correlation of cortical choline acetyltransferase activity with the severity of dementia and histological abnormalities. *J Neurol Sci*, 57(2-3), 407-417.
- Wilkinson, D., Doody, R.S., Helme, R., Taubman, K., Mintzer, J., Kertesz, A., & Pratt, R.D. (2003). Donepezil in Vascular Dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*, 61(4), 479-486.
- Wimo, A., Jonsson, L., Gustavsson, A., McDaid, D., Ersek, K., Georges, J., . . . Valtonen, H. (2011). The economic impact of dementia in Europe in 2008 - cost estimates from the Eurocode project. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(8), 825-832.
- Wimo, A., Jonsson, L., & Winblad, B. (2006). An estimate of the worldwide prevalence and direct costs of dementia in 2003. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(1), 175-181.
- Wimo, A., Jonsson, L., & Winblad, B. (2010). The worldwide societal costs of dementia: estimates for 2009. *Alzheimers Dementia*, 6, 98-103.
- Wimo, A., Ballard, C., Brayne, C., Gauthier, S., Handels, R., Jones, R.W. . . . Kramberger, M. (2014). Health economic evaluation of treatments for Alzheimer's disease: impact of new diagnostic criteria. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 304-316.
- Winblad, B., Brotady, H., Gauthier, S., Morris, J.C., Orgogozo, J.M., Rockwood, K., . . . Wilkinson, D. (2001). Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease: is there a need to redefine treatment success? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 653-666.
- Winblad, B., Engedal, K., Soininen, H., Verhey, F., Waldemar, G., Wimo, A., . . . Subbiah, P. (2001). A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donépézil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*, 57, 489-495.
- Winblad, B., Wimo, A., Engedal, K., Soininen, H., Verhey, F., Waldemar, G., . . . Schindler, R. (2006). 3-Year Study of Donepezil Therapy in Alzheimer's Disease: Effects of Early and Continuous Therapy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(5-6), 353-363.

- Wlodarczyk, J.H., Brodaty, H., & Hawthorne, G. . (2004). The relationship between quality of life, Mini-Mental State Examination, and the Instrumental Activities of Daily Living in patients with Alzheimer's disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 39(1), 25-33.
- Yfantopoulos, J. (2001). Quality of life and QALYs in the measurement of health. *Archives of Hellenic Medicine*, 18(2), 114-130.